

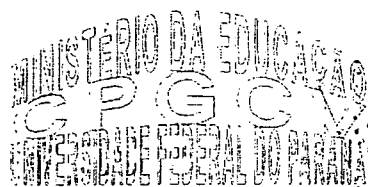
SIMONE DOMIT GUÉRIOS

**USO EXPERIMENTAL DE ADESIVO NÃO CIRÚRGICO DE CIANOACRILATO
NAS HEPATECTOMIAS PARCIAIS EM CÃES.**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Itáira Susko.

**CURITIBA
2000**



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa de Tese da Candidata ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária **SIMONE DOMIT GUÉRIOS** após a realização desse evento, exarou o seguinte Parecer:

1) A Tese, intitulada **“USO EXPERIMENTAL DE ADESIVO NÃO CIRÚRGICO DE CIANOACRILATO NAS HEPATECTOMIAS PARCIAIS EM CÃES”** foi considerada, por todos os Examinadores, como um louvável trabalho, encerrando resultados que representam importante progresso na área de sua pertinência.

2) A Candidata se houve muito bem durante a Defesa de Tese, respondendo a todas as questões que foram colocadas.

Assim, a Comissão Examinadora, ante os méritos demonstrados pela Candidata, atribuiu o conceito “ A ” concluindo que faz jus ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área de Patologia Veterinária.

Curitiba, 01 de agosto de 2000.

Prof. Dr. ITAIRA SUSKO
Presidente/Orientadora

Prof. Dr. METRY BACILA
Membro

Prof. Dr. JÚLIO CEZAR UILI COELHO
Membro

"Se a vida de um médico não chega a ser vocação divina, então nenhuma vida é vocação e nada é divino".

PAGET

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Suely Rodaski pelo apoio, amizade e conhecimentos que me foram transmitidos;

Ao Prof. Dr. Pedro Ribas Werner e à Prof.^a Juliana Werner pelas sugestões e orientações;

À Prof.^a Dr.^a Itaira Susko pela orientação do trabalho;

Ao Prof. Henrique Koehler pelo auxílio na análise estatística;

Ao Prof. Dr. Metry Bacila pelo apoio dado a este projeto;

Aos amigos e colegas Carlos Antônio, Mauro Alexandre, Áurea, Luíza, Ivone, residentes do Hospital Veterinário UFPR e a todos que auxiliaram na realização deste trabalho;

À Veterinária Preventiva pelo auxílio na realização dos exames laboratoriais;

À Three Bond do Brasil pelas informações fornecidas sobre o adesivo não cirúrgico de cianoacrilato;

Aos meus pais sem os quais eu jamais conseguiria chegar onde estou para realizar meus sonhos e cumprir minhas metas;

Ao Alexandre por sempre acreditar em mim e estar sempre ao meu lado;

A Deus pelos benefícios que nos tem concedido, indignos seríamos, se os atribuíssemos ao acaso dos acontecimentos ou apenas aos nossos próprios esforços.

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO & OBJETIVOS	1
2- REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 ADESIVOS À BASE DE CIANOACRILATO	3
2.2 FÍGADO	8
2.3 TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA	15
3- MATERIAL & MÉTODOS	20
3.1 ANIMAIS	20
3.2 DESENHO EXPERIMENTAL	21
3.2.1 Esterilização do adesivo não cirúrgico de cianoacrilato	22
3.2.2 Técnica cirúrgica - Hepatectomia parcial	22
3.2.3 Exames laboratoriais	28
3.2.4 Exame necroscópico e histopatológico	28
3.2.5 Análise estatística	30
4- RESULTADOS	31
4.1 ESTERILIZAÇÃO DO ADESIVO DE CIANOACRILATO	31
4.2 TÉCNICA CIRÚRGICA	32
4.3 EXAMES LABORATORIAIS	33
4.4 EXAME MACROSCÓPICO E HISTOPATOLÓGICO	45
5- DISCUSSÃO	49
6- CONCLUSÕES	56
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Graus de severidade atribuídos na avaliação macroscópica da cavidade abdominal realizada 60 dias após hepatectomia parcial em 16 cães.....	29
Tabela 2- Graus de Hepatite Crônica Proliferativa atribuídas segundo as características histopatológicas das lesões observadas em amostras de fígado.....	30
Tabela 3 - Tratamentos resultantes da combinação dos dois níveis do fator hepatectomia parcial com os sete níveis do fator tempo.....	31
Tabela 4 - Análise de variância dos dados referentes as variáveis ALT, FA e GGT analisadas	34
Tabela 5 - Médias dos níveis de ALT (UI/L) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2º, 7º, 14º, 21º, 30º e 50º).....	35
Tabela 6 - Médias dos níveis de fosfatase alcalina (UI/L) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2º, 7º, 14º, 21º, 30º e 50º).....	35
Tabela 7 - Médias dos níveis de GGT (UI/L) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2º, 7º, 14º, 21º, 30º e 50º).....	36
Tabela 8 - Análise de variância dos dados referentes as variáveis bilirrubina total, direta e indireta	37
Tabela 9 - Médias da variável bilirrubina total (mg/dl) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2º, 7º, 14º, 21º, 30º e 50º)	37
Tabela 10 - Médias da variável bilirrubina direta (mg/dl) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2º, 7º, 14º, 21º, 30º e 50º)	38
Tabela 11 - Médias da variável bilirrubina indireta (mg/dl) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2º, 7º, 14º, 21º, 30º e 50º).....	38
Tabela 12 - Análise de variância dos dados referentes as variáveis eritrócito, hematócrito e hemoglobina analisadas	39
Tabela 13 - Médias da variável eritrócito ($\times 10^6 / \text{mm}^3$) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2º, 7º, 14º, 21º, 30º e 50º)	40
Tabela 14 - Médias da variável hematócrito (%) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2º, 7º, 14º, 21º, 30º e 50º)	40
Tabela 15 - Médias da variável hemoglobina (g/dl) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2º, 7º, 14º, 21º, 30º e 50º)	41

Tabela 16 - Análise de variância dos dados referentes as variáveis leucócito, e proteínas totais	42
Tabela 17 - Médias da variável leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2°, 7°, 14°, 21°, 30° e 50°)	42
Tabela 18 - Médias da variável proteínas totais (g/dl) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2°, 7°, 14°, 21°, 30° e 50°)	43
Tabela 19 - Análise de variância dos dados referentes as variáveis uréia e creatinina	43
Tabela 20 - Médias da variável uréia (mg/dl) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2°, 7°, 14°, 21°, 30° e 50°)	44
Tabela 21 - Médias da variável creatinina (mg/dl) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2°, 7°, 14°, 21°, 30° e 50°)	44
Tabela 22 - Distribuição dos graus de aderência, conforme classificação modificada de KNIGHTLY <i>et al.</i> (1962), observados em cães submetidos a hepatectomia parcial com aplicação de adesivo não cirúrgico de cianoacrilato (Grupo I) e sutura convencional (Grupo II).....	47
Tabela 23 - Graus de hepatite crônica proliferativa encontrados nas amostras de tecido hepático colhidos 60 dias após hepatectomia parcial com aplicação de adesivo de cianoacrilato e sutura convencional em cães (n=16).....	49

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Representação esquemática da disposição dos lobos hepáticos do cão, vista ventral	10
Figura 2- Pinçamento do terço médio do lobo medial direito do fígado com uma pinça intestinal de Doyen, para realização da técnica de Hepatectomia Parcial nos cães do Grupo I (tratados com o adesivo não cirúrgico de cianoacrilato).....	23
Figura 3- Incisão do terço médio do lobo hepático medial direito realizada com bisturi ao longo da pinça intestinal de Doyen, nos cães do Grupo I (tratados com o adesivo de cianoacrilato).....	24
Figura 4- Lobo hepático medial direito ressecado e mantido com a pinça intestinal de Doyen em cão do Grupo I. Observar a aplicação tópica do adesivo não cirúrgico de cianoacrilato sobre a superfície hepática incisada.....	25
Figura 5- Borda distal do lobo hepático medial direito em cão do Grupo I. Observar ausência de hemorragia no parênquima hepático após aplicação do adesivo não cirúrgico de cianoacrilato e retirada da pinça de Doyen.....	26
Figura 6- Borda distal do lobo hepático medial direito de um cão do Grupo II 60 dias após hepatectomia parcial por compressão digital e sutura convencional. Observar aderência moderada entre o lobo hepático medial direito e o mesentério, e entre os lobos hepáticos.....	45
Figura 7- Borda distal do lobo hepático medial direito de um cão do Grupo I (tratados com adesivo de cianoacrilato) 60 dias pós- operatório. Observa-se aderência severa entre o lobo hepático medial direito e o peritônio visceral	46
Figura 8- Corte histológico do fígado de cão do Grupo I (tratado com o adesivo não cirúrgico de cianoacrilato). Observar foco de material estranho incolor, de aspecto cristalóide e discretamente restritivo, localizado no interior de uma cavidade no centro da reação inflamatória (HE x 20).....	48
Figura 9- Corte histológico do fígado de cão do Grupo I (tratado com o adesivo não cirúrgico de cianoacrilato). Observar foco de reação granulomatosa com células gigantes tipo corpo estranho e macrófagos (HE x 20).....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT - alanina aminotransferase

AST - aspartato aminotransferase

FA - fosfatase alcalina

GGT - gama-glutamilttransferase

RESUMO

USO EXPERIMENTAL DE ADESIVO NÃO CIRÚRGICO DE CIANOACRILATO NAS HEPATECTOMIAS PARCIAIS EM CÃES

As lesões hepáticas decorrentes de traumas abdominais são freqüentes nos grandes centros urbanos e muitas vezes levam o paciente a óbito devido a hemorragia profusa. Atualmente há várias técnicas para a realização da hepatectomia parcial e hemostasia hepática, mas a maioria destas técnicas necessitam de longos períodos trans-operatórios devido à friabilidade e a hipervascularização do fígado, aliadas à difícil visualização e acesso as artérias e veias hepáticas para o controle da hemorragia e do fluxo biliar. Não existem estudos publicados a respeito do uso do adesivo não cirúrgico à base de cianoacrilato como hemostático tópico no fígado de cães. O presente trabalho tem por objetivos obter alternativas eficazes para o controle de hemorragia hepática, avaliar a citotoxicidez do adesivo não cirúrgico de cianoacrilato no parênquima hepático e analisar a toxicidade do cianoacrilato. Utilizaram-se 16 cães sem raça definida, divididos aleatoriamente em dois grupos. Os cães do Grupo I foram submetidos a hepatectomia parcial do lobo medial direito e a hemostasia foi promovida através da aplicação tópica do adesivo não cirúrgico de cianoacrilato. Para o Grupo II a técnica de hepatectomia parcial realizada foi a de compressão e ruptura do parênquima hepático, sendo que a hemostasia das artéria e veias parenquimais e a oclusão dos canalículos biliares foi obtida através de dupla ligadura com fio de poligalactina 910. Nos dias 2, 7, 14, 21, 30 e 50 pós-operatórios realizaram-se avaliações físicas e determinaram-se as concentrações séricas de fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, gama glutamiltransferase, bilirrubina total, direta e indireta, uréia, creatinina e proteínas plasmáticas totais. De maneira semelhante, procederam-se hemograma e urinálise. Dois meses após o tratamento cirúrgico os animais foram mortos e realizaram-se avaliações necroscópicas do abdome e histopatológica do fígado. Nos resultados dos exames físicos e laboratoriais não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os cães do Grupo I e II. Durante o exame macroscópico verificaram-se áreas de aderência viscerais em todos os pacientes e víscero-parietal em três animais do experimento, com maior intensidade nos do Grupo I. Histopatologicamente observou-se hepatite crônica proliferativa, que se apresentou com maior severidade nos cães do Grupo I. Mesmo incitando moderada reação inflamatória, o

adesivo de cianoacrilato não cirúrgico não interferiu com a reparação hepática e os cães não apresentaram sinais compatíveis com hepatopatias. Tendo em vista os resultados obtidos conclui-se que o adesivo não cirúrgico de cianoacrilato pode ser indicado para hemostasia hepática, principalmente nos casos de emergência e quando não se dispõe de outras opções eficazes.

Palavras-chave: hepatectomia parcial, adesivo não cirúrgico de cianoacrilato, cães.

ABSTRACT

EXPERIMENTAL USE OF NON-SURGICAL CYANOACRYLATE ADHESIVE IN PARTIAL RESECTION OF LIVER IN DOGS.

Hepatic injuries due to abdominal trauma are frequent in great urban centers. Patients usually die from liver hemorrhage and bile chemical peritonitis in spite of the availability of several techniques for partial hepatectomy and control of liver hemorrhage, because the liver is difficult to access and expose, is friable and its vessels and bile ducts are difficult to visualize and ligate. There are no published data on the uses of non-surgical cyanoacrylate adhesive in the control of hemorrhage and leakage of bile in dogs. The main objective of this study was to evaluate a new technique for repairing of the liver cut surface, and to evaluate the cytotoxicity of the cyanoacrylate adhesive to the liver. Sixteen healthy dogs were divided into two groups. All animals received atropine sulfate as pre-anesthetic medication and anesthesia was induced with ketamine and diazepam, and maintained with halothane. Dogs from Group I had the right lobe of the liver resected and the cyanoacrylate adhesive was applied to the cut surface to promote hemostasis. For Group II, partial hepatectomy used was performed after parenchymal crushing, and the hemostasis was performed with double ligature of the exposed vessels. Clinical examination, complete blood count, urinalysis and serum concentration of alkaline phosphatase, alanine transaminase, γ -glutamyltransferase, serum bilirubin concentration, urea, creatinine and total plasmatic protein concentration were performed immediately before and in the following subsequent days 2, 7, 14, 21, 30 and 50 after surgery. All animals were killed two months after the operation. Macroscopically, all animals had visceral adhesions and three of them had visceroparietal adhesions more intense in Group I. Microscopically, a proliferative focal chronic hepatitis has been observed with more intensity in Group I. Even if resulting in moderate inflammatory response, the cyanoacrylate adhesive did not interfere in the hepatic regeneration and none of the animals had signs of hepatic diseases. Considering the results obtained, it was concluded that non-surgical cyanoacrylate adhesives can be used to control liver hemorrhage in emergency treatments, specially if there are no effective alternate options.

Key Words: partial hepatectomy, cyanoacrylate no tissue adhesive, dogs.

1- INTRODUÇÃO

Os adesivos à base de cianoacrilato foram sintetizados primeiramente por ARDIS, (1949). A princípio usados como adesivos industriais e domésticos, os ésteres de cianoacrilato foram clinicamente empregados como hemostáticos tópicos instantâneos pelo exército dos Estados Unidos durante a Guerra do Vietnã. A partir de 1960, os cianoacrilatos vêm sendo utilizados experimental e clinicamente em cirurgias orais, enteroanastomoses, incisões e enxertos de pele, anastomoses vasculares, como hemostático tópico em órgãos parenquimatosos e em cirurgias ortopédicas e oftálmicas (AWE *et al.*, 1963; MATSUMOTO *et al.*, 1967; BOOTHE, 1993; PRAHLOW & LANTZ., 1993; BINMOELLER & SOEHENDRA, 1995; ELMASALME *et al.*, 1995; TORIUMI *et al.*, 1998).

A toxicidade potencial dos adesivos de cianoacrilato representa o principal inconveniente em usá-los, pois após sua aplicação tópica ocorre liberação de cianeto e formação de formaldeído e alquil cianoacetato, que são subprodutos tóxicos (TORIUMI *et al.*, 1998). A capacidade tóxica do adesivo está relacionada com a quantidade utilizada, pois a aplicação de pequenos volumes não implica em risco de intoxicação, e com o tamanho da cadeia do éster, pois os cianoacrilatos de cadeia curta se degradam mais rapidamente do que os de cadeia longa, produzindo maior quantidade de subprodutos tóxicos (VINTER *et al.*, 1985; GREER & PEARSON, 1993; TORIUMI *et al.*, 1998).

O tempo de aplicação do adesivo é reduzido quando comparado aos métodos tradicionais de hemostasia e síntese cirúrgica, diminuindo os tempos trans-operatório e anestésico. Outra vantagem do adesivo de cianoacrilato é a fácil aplicação e a não necessidade do uso de equipamentos especiais. A aplicação do produto com a finalidade de promover a coaptação das bordas da pele, pode ser realizada com pequenos volumes e sem sedação do

paciente (DEBONO, 1997; QUINN *et al.*, 1997a.; QUINN *et al.*, 1997b; TORIUMI *et al.*, 1998). Adicionalmente, o baixo custo do adesivo não cirúrgico de cianoacrilato em relação aos hemostáticos tópicos atualmente empregados clinicamente e a pequena quantidade do adesivo utilizada representam grandes vantagens para o seu uso em Medicina Veterinária.

Existem muitas provas bioquímicas de extremo valor para o diagnóstico de hepatopatias, tais como a determinação dos níveis séricos de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, bilirrubina e ácidos biliares. Considerando os sinais físicos e os testes laboratoriais, o diagnóstico de hepatopatia é muito abrangente. Entretanto, considerou-se como sendo necessário o exame histopatológico para identificação específica das alterações hepáticas (OSBORNE *et al.*, 1974; FOWLER, 1997).

A reparação hepática difere da maioria dos órgãos abdominais, sendo que os princípios básicos da técnica cirúrgica como a dissecação romba, hemostasia por ligaduras e compressão e as suturas não podem ser aplicadas facilmente no parênquima hepático, sendo este um dos motivos para o emprego do cianoacrilato (OTA *et al.*, 1968; FOSSUM *et al.*, 1997).

Não há estudos publicados a respeito do uso do adesivo não cirúrgico à base de cianoacrilato, em cães. Nos trabalhos realizados até o momento, utilizou-se o cianoacrilato cirúrgico (PALLAORO, 1986; ARON & GORSE, 1991; MARTINEZ *et al.*, 1993; FOSSUM *et al.*, 1997). O presente trabalho experimental tem por objetivos:

- a) Avaliar a toxicidade de adesivo não cirúrgico à base de cianoacrilato através das alterações histológicas e de bioquímica sérica, em cães.
- b) Pesquisar a reação do parênquima hepático decorrente da aplicação do adesivo.
- c) Avaliar as propriedades hemostáticas do adesivo no fígado.

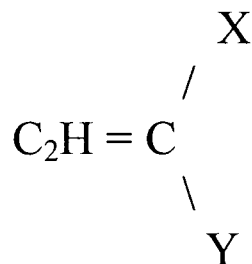
2- REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ADESIVOS À BASE DE CIANOACRILATO

Os cianoacrilatos constituem, atualmente o grupo de substâncias mais extensivamente empregadas como adesivos teciduais (SILVER, 1976; BELLENGER, 1982; BOOTHE, 1993; FOSSUM *et al.*, 1997). Essas substâncias foram sintetizadas pela primeira vez por ARDIS (1949) e primariamente utilizadas como adesivos industriais e domésticos. COOVER & WICKER, (1959) sugeriram o seu uso como adesivo cirúrgico. O primeiro fármaco à base de cianoacrilato desenvolvido para procedimentos cirúrgicos foi o metil-2-cianoacrilato, que é um monômero de cadeia curta. Este adesivo foi extensivamente estudado e posteriormente rejeitado para uso cirúrgico pois desenvolvia inflamação local intensa e reações do tipo corpo estranho. Foram sintetizados outros ésteres de cianoacrilato compostos de cadeias mais longas tendo sido demonstrado que o butil e o isobutil cianoacrilatos são menos histotóxicos que os cianoacrilatos de cadeia curta (metil e etil) (TORIUMI, *et al.*, 1990; QUINN *et al.*, 1997a; TORIUMI, *et al.*, 1990). Em Medicina Veterinária, o uso dos cianoacrilatos é limitado (PALLAORO, 1986; ARON & GORSE, 1991; MARTINEZ *et al.*, 1993), sendo que os adesivos mais freqüentemente empregados são o n-butil e o isobutil-2-cianoacrilato (OLSON *et al.*, 1987; FOSSUM *et al.*, 1997). De acordo com CALIO (comunicação pessoal, 1999), adesivo não cirúrgico de cianoacrilato é classificado como sendo de cadeia curta.

A síntese dos ésteres de cianoacrilato ocorre através de uma reação de condensação do α -cianoacetato e formaldeído em presença de uma base, onde se obtém um material polimérico que posteriormente é despolimerizado pelo calor para se conseguir um monômero líquido (COOVER & WICKER., 1966; VINTER *et al.*, 1985; TORIUMI, *et al.*, 1990).

Os α -2-cianoacrilato são representados pela fórmula estrutural:



Onde o X e o Y podem ser qualquer grupo eletronegativo. Quando X é um grupo nitrato (— CN) e o Y um alkoxycarbonil (— COO₂) o resultado é um adesivo que rapidamente se polimeriza. A polimerização do α-cianoacrilato ocorre através de uma reação exotérmica, que pode ser iniciada por radicais livres ou ânions. Como exemplo, o isobutil-2-cianoacrilato polimeriza-se em contato com soluções iônicas como o endotélio, já o metil-2-cianoacrilato pode iniciar a reação quando em contato com uma fina camada de água (COOVER & WICKER, 1966; VINTER *et al.*, 1985; TORIUMI *et al.*, 1991).

A histotoxicidade relacionada com os ésteres de cianoacrilato (VINTER *et al.*, 1985; GREER & PEARSON, 1993; TORIUMI *et al.*, 1998) está associada com os produtos de degradação dos monômeros de cianoacrilato, pois após sua aplicação ocorre liberação de gás cianeto e adicionalmente formação do formaldeído e alquil cianoacetato, que são subprodutos tóxicos. Os cianoacrilatos de cadeia curta degradam-se mais rapidamente do que os de cadeia longa, produzindo maior quantidade de subprodutos tóxicos e incitam reação inflamatória mais intensa. De acordo com TORIUMI *et al.* (1990), a citotoxicidade dos cianoacrilatos depende da quantidade utilizada e da vascularização tecidual, sendo que a aplicação de pequenos volumes não implica em risco de intoxicação. Nos tecidos menos vascularizados, como cartilagens e ossos não são observadas lesões teciduais. Mas, em tecidos com vascularização abundante podem desenvolver-se reações inflamatórias leves, moderadas ou

severas (TROTT, 1997). Os cianoacrilatos de cadeia curta estimulam reação inflamatória severa. Segundo VINTER *et al.* (1985), o metil-2- cianoacrilato tem propriedade necrotizante e também piogênica quando aplicado na superfície hepática, no tecido subcutâneo, no músculo e na medula óssea, promovendo reação intensa com apenas 6 horas de aplicação. Posteriormente, há presença de tecido de granulação envolvendo o polímero e, entorno de 63 dias após, parte do adesivo desaparece não se observando mais fagocitose no local. No tecido hepático foi observada resposta semelhante, só que aos 63 dias após a aplicação do cianoacrilato constatou-se a presença de uma fina cicatriz fibrosa no local.

Como problemas relacionados com a utilização dos adesivos teciduais de cianoacrilato, foram relatados a formação de granulomas, severa infecção por anaeróbios quando aplicados em tecidos contaminados e atraso na cicatrização quando as bordas das feridas permaneceram separadas. Adicionalmente, constatou-se também interferência na união de fraturas com insuficiente ou excessiva adesividade nos tecidos ósseos (SILVER, 1976; BELLENGER, 1982; HAMPEL *et al.*, 1986; JOHNSTON, 1990).

A nível celular, de acordo com HAMPEL *et al.* (1991), constatou-se reepitelização após aplicações do adesivo à base de cianoacrilato em superfícies cutâneas. Na aplicação do n-butil-cianoacrilato em tecidos muscular e subcutâneo, a cola incitou moderada ou média infiltração de células polimorfonucleares (WOODWARD *et al.*, 1965; PANI *et al.*, 1968). Conforme citações de CAMERON *et al.* (1964), a taxa de degradação do cianoacrilato está relacionada com o volume empregado, portanto aconselhou-se o implante de pequenos volumes do cianoacrilato. Grandes volumes de adesivo são também responsáveis por liberação excessiva de calor durante a polimerização dos cianoacrilatos, podendo incitar lesão tecidual (TORIUMI *et al.*, 1990).

Os adesivos cirúrgicos de cianoacrilato têm sido empregados experimental e clinicamente como hemostáticos tópicos em órgãos parenquimatosos (AWE *et al.*, 1963; CAMERON *et al.*, 1964; MATSUMOTO *et al.*, 1967; BOOTHE, 1993; FOSSUM *et al.*, 1997), em cirurgias orais, enteroanastomoses, incisões e enxertos de pele (MIZRAHI *et al.*, 1988; PRAHLOW & LANTZ., 1993, ELMASALME *et al.*, 1995; TORIUMI *et al.*, 1998) e ainda, em anastomoses microvasculares (BOOTHE, 1993; BINMOELLER & SOEHENDRA., 1995). Os cianoacrilatos também têm indicações nas cirurgias ortopédicas, como na fixação dos segmentos ósseos e nas reconstituições de tendões (HAMPEL *et al.*, 1986; QUATELA *et al.*, 1993).

OTA *et al.* (1968), fizeram uso do monômero etil-cianoacrilato após esplenectomia, hepatectomia e nefrectomia parciais em cães, com o objetivo de promover hemostasia e na prevenção da peritonite biliar. Concluindo-se que estes órgãos parenquimatosos podem ser reparados com o monômero de etil-cianoacrilato sem que haja necessidade do uso dos métodos tradicionais de hemostasia e síntese. O exame histológico revelou que o polímero de etil-cianoacrilato não interferiu no processo natural de cicatrização das superfícies dos órgãos parenquimatosos. A restrição do uso do adesivo deve ser feita nos tecidos que necessitem distensibilidade para reparação pois, após sua polimerização, forma-se uma camada plástica de pouca flexibilidade que pode romper-se antes de completada a reparação tecidual. GEORGAKAKIS (1973), aplicou isobutil-2-cianoacrilato em colangiografias trans-hepáticas percutâneas, com o objetivo de obliterar o trajeto deixado pela agulha e pelo tubo de polipropileno, evitando assim hemorragia secundária e peritonite biliar, tendo observado através de exames histológicos reação inflamatória aguda e localizada, com leve degeneração ou necrose do tecido hepático, pequena infiltração de células polimorfonucleares e reação do tipo corpo estranho. Algumas semanas após a aplicação do adesivo, foi observada uma

membrana fibrinosa recobrando o polímero, que dois meses após a aplicação tornou-se fibrosa. MATHES & TERRY (1963) conseguiram diminuir o tempo cirúrgico nas nefrotomias e obtiveram melhor aproximação dos cálices e das pirâmides incisados com o uso de adesivos à base de cianoacrilato, tendo concluído que o monômero do metil-2-cianoacrilato mostrou-se inerte e relativamente atóxico. SAWYERS & VASKO (1963) descreveram a facilidade de aplicação e a pequena reação inflamatória observada após aplicação do adesivo à base de cianoacrilato em lobectomia pulmonar parcial.

Os adesivos cirúrgicos à base de cianoacrilato, podem ser utilizados na hemostasia e também para a aproximação de bordas da ferida cirúrgica, pois ocorre polimerização imediata após sua aplicação com o contato com a água, tecidos úmidos e sangue. Para obter-se maior efeito, o cianoacrilato deve, preferencialmente, ser aplicado em áreas secas pois, o aumento na quantidade de fluidos culmina com adesividade débil (BALDWIN *et al.*, 1993).

Nas aplicações dos adesivos de cianoacrilato para coaptação da pele, as bordas da ferida cirúrgica devem estar secas e aproximadas para se obter perfeita união entre elas, evitando assim extravasamento do adesivo para o tecido subcutâneo. Uma fina camada do adesivo é aplicada e as bordas da pele são mantidas unidas durante 60 a 90 segundos para que ocorra polimerização do adesivo. Nestas condições a cola à base de cianoacrilato se desprende em torno de 7 a 14 dias e a pele apresenta reação inflamatória semelhante à que ocorre no processo cicatricial após síntese da pele com fios monofilamentosos. O uso do adesivo apresenta vantagens quando comparado com os métodos tradicionais de síntese da pele em relação ao tempo de aplicação do adesivo, que é relativamente menor da obtida com aplicação de sutura padrão. Para a aproximação da pele com o adesivo não é necessária sedação do paciente, pode-se utilizar anestesia local em pequenos volumes e a aplicação do cianoacrilato é fácil, não requer equipamentos especiais, não sendo necessária a remoção da sutura e os

resultados cosméticos se equívalem quando comparados com os métodos tradicionais de sutura (MIZRAHI *et al.*, 1988; DEBONO, 1997; QUINN *et al.*, 1997a; QUINN *et al.*, 1997b; TORIUMI *et al.*, 1998).

Ainda como vantagens das colas à base de cianoacrilato, há relatos sobre as propriedades bactericidas para *Staphylococcus* do n-butil, isobutil e trifluro cianoacrilatos, além das atividades bacteriostáticas do isobutil-cianoacrilato contra *α -Streptococcus* sp (JADINSKI & SONIS, 1971; EIFERMAN & SNYDER, 1983) e o efeito bactericida do metil-cianoacrilato para *Staphylococcus* (AWE *et al.*, 1963). BLUM (1975), atribuiu as propriedades bactericidas dos cianoacrilatos à emissão de gás cianeto quando da polimerização dos adesivos, sendo que o efeito da vaporização é mais intenso durante as primeiras 24 horas após o implante. O mecanismo exato dos efeitos antimicrobianos dos cianoacrilatos é desconhecido, mas QUINN *et al.* (1997b) demonstraram estar relacionado a eventos na parede celular das bactérias Gram positivas. Uma possível explicação seria a presença de grande carga eletronegativa do polímero que reage com a parede celular da bactérias Gram positivas. Provavelmente os organismos Gram negativos não sejam afetados devido à membrana lipopolissacarídica da parede celular, a qual atua como isolante. Devido ao efeito antimicrobiano, QUINN *et al.* (1997b), fizeram um estudo comparativo em feridas contaminadas coaptadas com o adesivo de cianoacrilato e suturadas com fio monofilamentoso n.º 5-0, tendo observado que as feridas tratadas com o adesivo à base de cianoacrilato apresentaram menor grau de infecção em relação às suturadas.

2.2 FÍGADO

O fígado é o maior órgão parenquimatoso da cavidade abdominal, correspondendo a aproximadamente 3,4% do peso de um cão adulto. Sua superfície convexa está em aposição

ao diafragma e a côncava, ou visceral, em contato com o estômago, duodeno, pâncreas e rim direito. O fígado do cão, em condições normais, posiciona-se cranialmente ao décimo terceiro arco costal e é dividido em 4 grandes lobos. Os lobos, denominados direito, esquerdo, quadrado e caudado, são distintos na periferia do órgão mas unem-se no hilo (Figura 1). O lobo esquerdo é o maior, compreendendo de 30 a 50% de todo o tecido hepático, e o mais móvel, geralmente possuindo margens irregulares. Os lobos direito e esquerdo podem ser subdivididos em regiões laterais e mediais. O lobo quadrado é situado entre os lobos mediais direito e esquerdo. A vesícula biliar é posicionada na fossa entre o lobo quadrado e o medial direito. O lobo caudado, por sua vez, é dividido em processo papilar e processo caudado, situando-se quase que completamente na superfície visceral do fígado. O processo papilar situa-se na impressão gástrica do lobo esquerdo e é a porção mais caudal do fígado. O processo caudado é palpável quando o fígado está aumentado de tamanho. A impressão duodenal localiza-se no processo caudado e a fossa renal situa-se sua região mais caudal. O peritônio visceral recobre quase que completamente o fígado e contribui com ligamentos que ancoram o órgão às vísceras e à parede corpórea (STROMBECK *et al.*, 1991; EVANS, 1993; CENTER & STROMBECK., 1996).

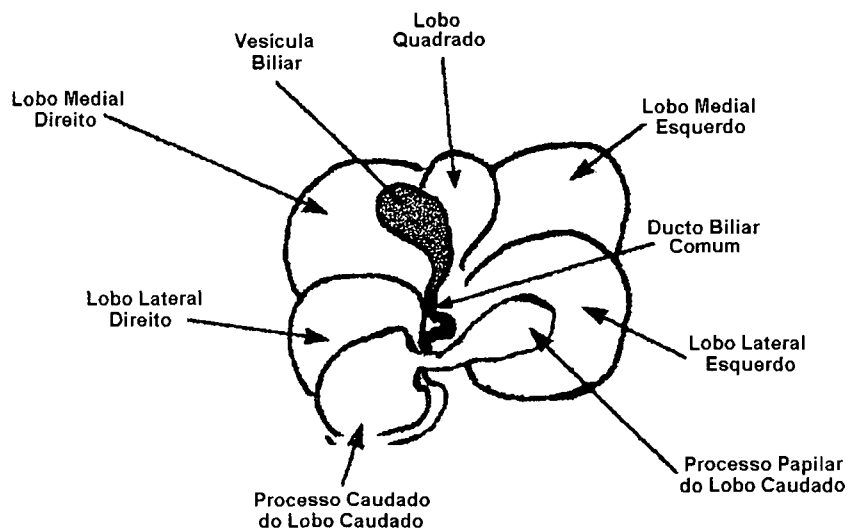


Figura 1- Representação esquemática da disposição dos lobos hepáticos do cão, vista ventral.

O fígado é constituído pelos hepatócitos que correspondem a 60% de sua população celular. Os demais elementos, em torno de 40%, incluem o endotélio, as células de Ito, as células de Kupffer e as células mesenquimais associadas com os septos e a cápsula. As células de Kupffer são macrófagos hepáticos cuja principal função é a remoção de moléculas antigênicas e restos celulares da circulação hepática e, consequentemente, sistêmica. As células de Ito são adipócitos especializados cuja principal função é armazenar e metabolizar retinóides. Elas são derivadas dos mesmos precursores dos fibroblastos, sendo capazes de contribuir para processos patológicos de natureza fibrosa que ocorrem no parênquima hepático (CARLISE, 1995; JACKSON, 1996; MEYER, 1996).

O fígado é fundamental no metabolismo intermediário, sendo responsável por muitos mecanismos homeostáticos como regulação de fluidos, eletrólitos, temperatura e dinâmica circulatória. Apresenta também atividades sintéticas, detoxificadoras, biotransformadoras, armazenadoras e participa do sistema imunitário orgânico. Basicamente, pode-se assumir que

o fígado conduz todos os aspectos do metabolismo do organismo animal, sendo o principal órgão metabólico do corpo (CENTER, 1996).

A doença hepática, sem levar em consideração a causa, afeta virtualmente todo o sistema homeostático do organismo, em maior ou menor grau, incluindo a manutenção do metabolismo de nutrientes, equilíbrio normal, circulatório e a detoxificação e distribuição de produtos a serem eliminados, tanto endógenos quanto exógenos (SHERLOCK, 1991; CENTER & STROMBECK, 1996; JACKSON, 1996).

A técnica da lobectomia parcial é indicada na correção das fistulas artério-venosas, na remoção de neoplasias focais e de abscessos hepáticos e na reparação de traumatismos. Os traumas automobilísticos envolvendo lesões hepáticas são comuns nos grandes centros urbanos. Podem ocorrer pequenas lacerações na cápsula ou no parênquima hepático resultando em hemorragias leves que se resolvem espontaneamente. A hemorragia severa ocorre como consequência de grandes lesões parenquimatosas que não se resolvem espontaneamente sendo necessários métodos cirúrgicos de hemostasia, após laparotomia exploratória. A hemorragia hepática profusa consiste em um desafio ao cirurgião, devido a friabilidade do tecido e a dificuldade na visualização e no isolamento das artéria e veias hepáticas, e dos ductos biliares. A hemostasia por compressão do parênquima hepático deve ser evitada, pois pode levar à isquemia e necrose celular (MARTIN, 1993; FOSSUM *et al.*, 1997).

Várias técnicas cirúrgicas podem ser empregadas para a realização da hepatectomia parcial tais como compressão e ressecção digital do parênquima hepático, dissecação anatômica, ligadura em massa e ressecção em triângulo. A técnica de ressecção do parênquima hepático através da compressão digital consiste na exposição do lobo hepático comprometido, compressão digital sobre a cápsula e o parênquima promovendo a

fragmentação do lobo hepático até que se visualize os principais vasos sangüíneos hepáticos e ductos biliares. Na seqüência, as artérias, as veias e os ductos biliares são duplamente ligados e incisados (MARTIN, 1993; FOSSUM *et al.*, 1997).

As principais complicações pós-operatórias da hepatectomia parcial são a hemorragia e a peritonite biliar. Os pacientes com hemorragia pós-operatória apresentam como sinais físicos, queda na pressão arterial, taquicardia, pulso fraco, extremidades frias, tempo de preenchimento capilar aumentado e dispnéia (BOGOSSIAN, 1991). A peritonite biliar muitas vezes tem seu diagnóstico atrasado pela demora da manifestação dos sinais clínicos. Os pacientes apresentam-se desidratados, com desequilíbrio eletrolítico, hipoproteinúricos, anêmicos, ictericos e com marcada sensibilidade dolorosa e distensão do abdome (MARTIN, 1993).

As aderências ocorrem após todos os procedimentos cirúrgicos na cavidade abdominal, apesar de, na maioria das vezes, serem benignas, pois melhoram o suprimento sangüíneo dos tecidos lesados e localizam focos de infecção. Podem também representar complicações pós-operatórias devido a formação de extensas aderências, principalmente as fibrosas que são irreversíveis e restritivas, podendo prejudicar a anátomo-fisiologia dos órgãos abdominais como por exemplo, a obstrução do trato gastrintestinal, pancreático ou biliar. Existe um equilíbrio entre a formação de fibrina e a lise desta pela plasmina. Quando este equilíbrio é rompido, ocorre maior formação de fibrina e conseqüentemente maiores áreas de aderência. Tal desequilíbrio pode ocorrer quando há presença de corpo estranho, bile, isquemia dos tecidos, trauma e inflamação das serosas, manipulação excessiva dos órgãos, exposição e desidratação das estruturas e infecção (HENDERSON, 1996; LIPOWITZ, 1996). KNIGHTLY *et al.*, (1962) classificaram as aderências abdominais em graus, sendo que o grau 0 corresponde à ausência completa de aderência. No grau 1, há presença de aderência simples

e facilmente separável. No grau 2 há formação de moderada aderência, a qual resiste à tração leve. No grau 3 ocorre formação de aderência visceral densa, numerosa e extensa e o grau 4 ocorre aderência densa, envolvendo o mesentério adjacente e o intestino, com extensas lesões víscero-parietais. Nos graus 3 e 4, as vísceras são liberadas com dificuldade do peritônio parietal.

A reparação e a regeneração hepática diferem da maioria dos órgãos da cavidade abdominal, sendo que três condições marcam acentuadamente a reparação deste órgão: a relativa ausência de tecido conjuntivo (estroma), a susceptibilidade às pequenas variações do fluxo sangüíneo e a sua grande capacidade regenerativa. Em função, principalmente, das duas primeiras características, os princípios básicos de técnica cirúrgica como dissecação romba, hemostasia por ligaduras e compressão, e as suturas, não podem ser aplicados facilmente no tecido hepático devido a quase inexistência de proteínas fibrosas, com exceção da cápsula de Glisson. A incisão direta no lobo hepático resulta em retração dos vasos sangüíneos e ductos biliares, levando à hemorragia e à liberação de bile. O objetivo da reparação cirúrgica no fígado é conter a hemorragia, o extravasamento de bile e alinhar as superfícies cruentas sem produzir espaço morto e sem comprometer a oxigenação celular, esta última conseqüente à tensão exagerada nas suturas. Quando as complicações de uma lesão hepática aguda, como hemorragia e peritonite biliar são controladas, a grande capacidade regenerativa do fígado permite reparação efetiva de tal maneira que o paciente não apresenta sinais compatíveis com hepatopatias (PEACOCK & WINKLE, 1970; FOSSUM *et al.*, 1997).

Um dos maiores atributos que o fígado apresenta é a capacidade de regeneração. Quando 75% do fígado são extirpados, a porção restante regenera-se dentro de 5 a 6 semanas. A regeneração hepática deve ser considerada como uma resposta natural às agressões deste órgão. Em contraste com a grande capacidade de regeneração hepática, nas agressões

crônicas, a reparação torna-se mais lenta e caracteriza-se pela formação de tecido fibroso. A cicatrização ou reparação fibrosa ganha ascendência sobre a regeneração. Em outros tecidos pode ter poucas conseqüências mas em um órgão complexo como o fígado, a fibroplasia pode ser fatal, como na cirrose hepática. (PEACOCK & WINKLE, 1970; STROMBECK *et al.*, 1991; KELLY, 1993).

É bem conhecido que o *Clostridium chauvoei* é um saprófita do fígado oxigenado em cães com mais de 6 anos de idade. Quando uma porção do fígado se torna isquêmica devido à avulsão ou como resultado de trauma como manipulação cirúrgica, os anaeróbios proliferam e liberam uma toxina letal que pode causar a morte do paciente dentro de 24-48 horas. No caso de hemorragia severa no fígado, pode ser necessária a oclusão do aporte arterial com o objetivo de permitir a visualização das lesões hepáticas, o que pode ser feito por pinçamento ou ligadura da artéria hepática. A oclusão permanente da artéria hepática conduz à morte do cão por proliferação de bacilos anaeróbicos Gram positivos se não se estabelecer antibioticoterapia pré e pós-operatória. Os animais que sobrevivem à oclusão arterial geralmente morrem de peritonite biliar devido necrose isquêmica e ruptura da vesícula biliar. A compressão temporária do ligamento hepatoduodenal, que contém a artéria hepática, geralmente é suficiente para se conter a maioria das hemorragias do parênquima hepático. A oclusão da artéria hepática deve ser feita intermitentemente com pinçamento durante 10 minutos e liberação do fluxo sanguíneo por 5 minutos. Este procedimento pode persistir por no máximo 40 a 60 minutos. Quando for indicada a oclusão da artéria hepática e da veia porta, emprega-se a mesma técnica, a qual não deverá exceder 30 minutos (STROMBECK *et al.*, 1991; MARTIN, 1993; FOSSUM *et al.*, 1997).

2.3 TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA

Os procedimentos laboratoriais de avaliação hepática são empregados para investigar a presença ou não de hepatopatias, ajudando a definir a doença, o tratamento e o prognóstico. Os exames que podem servir como parâmetros na avaliação hepática, podem ser divididos em análise bioquímica do soro e avaliação morfológica do fígado. As avaliações bioquímicas incluem as provas de função hepática e os testes de atividade sérica de enzimas plasmáticas (STROMBECK *et al.*, 1991).

As enzimas intracelulares extravasam para a circulação após o rompimento da membrana dos hepatócitos em decorrência de agressões celulares. Entre os testes de atividade sérica das chamadas enzimas de extravasamento, inclui-se a dosagem dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), que é considerada a mais importante pois reflete a integridade funcional dos hepatócitos. Na presença de lesão hepática aguda ocorre um aumento instantâneo nos níveis séricos da ALT, a detecção desta enzima torna-se possível já dentro de poucas horas. Os valores altos da ALT sérica sugerem lesão hepática difusa, especialmente se o paciente apresentar icterícia. Entretanto, em alguns casos, pode não existir correlação direta entre os níveis séricos da ALT e a severidade da doença hepática devido à grande variação individual (CENTER & STROMBECK, 1996; CENTER 1996). Em certas doenças hepáticas crônicas, especialmente na cirrose severa, os níveis séricos da ALT podem apresentar-se normais ou apenas discretamente elevados, produzindo resultados falsamente negativos para lesão hepática. Da mesma maneira, níveis moderadamente elevados da ALT no soro podem ser resultantes de lesões no músculos esqueléticos, e não exclusivamente de uma hepatopatia (MEYER *et al.*, 1995; CENTER, 1996). A concentração sérica normal da ALT em cães, varia de 13 a 92 UI/L (WILLARD *et al.* 1989). Conforme NELSON & COUTO (1998), as lesões hepatocelulares podem ser classificadas de acordo com o aumento

da concentração sérica da enzima ALT. Se tal elevação corresponder a 2 ou a 3 vezes ao valor normal para a espécie, é considerada lesão hepatocelular leve, com aumento de 5 a 10 vezes do valor normal considera-se moderada e acima de 10 vezes classifica-se como severa.

Existem outras enzimas séricas como a fosfatase alcalina (FA) e a gama-glutamilttransferase (GGT), que na presença de colestase ou a ação de fármacos como o pentobarbital e os glicocorticóides tem sua produção acelerada, e cujos níveis podem ser medidos para auxiliar no diagnóstico da lesão hepática. A fosfatase alcalina apresenta atividade primariamente nos hepatócitos, epitélio biliar, osteoblastos, mucosa intestinal, córtex renal e placenta, sendo que os níveis de atividade desta enzima podem aumentar em decorrência de qualquer alteração clínica nestes tecidos. Nas doenças hepáticas, o aumento dos níveis séricos da FA é freqüente e está associado com a obstrução biliar, pois a produção hepática desta enzima ocorre nas células epiteliais dos canalículos biliares. Durante a obstrução biliar ocorre proliferação destas células e consequentemente um aumento da FA sérica, e com a reparação celular hepática a atividade das aminotransferases séricas diminuem lentamente, enquanto que a atividade da FA aumenta até que a colestase tenha sido resolvida (STROMBECK *et al.*, 1991; MEYER *et al.*, 1995). Segundo WILLARD *et al.* (1989), o valor sérico normal da enzima fosfatase alcalina, em cães, varia de 0 a 85 UI/L. O aumento sérico de GGT em cães e gatos está associado à administração de glicocorticóides e à colestase. A GGT é uma enzima sintetizada no fígado, mas existe em grandes concentrações no epitélio tubular renal, pâncreas e epitélio do intestino delgado (CORNELIUS, 1970; STROMBECK *et al.*, 1991; MEYER *et al.*, 1995). O valor sérico normal da enzima GGT em cães varia de 1 a 11,5 UI/L (WILLARD *et al.*, 1989). Nas hepatopatias colestásicas de cães, as atividades séricas da FA e da GGT tendem a ocorrer paralelamente, logo a mensuração destas enzimas deve ser realizada concomitantemente, pois pode auxiliar na diferenciação dos efeitos

induzidos por drogas como os corticosteróides das doenças colestásicas não ictericas dos cães (NELSON & COUTO, 1998; WEBSTER, 2000). Segundo MEYER (1996), no segundo dia após agressão hepática severa, ocorre acentuada elevação da ALT sérica, com diminuição gradativa do nível sangüíneo desta enzima ao redor do sexto dia após a lesão. A GGT e a FA podem se manter normais ou apresentar leve aumento do terceiro ao quinto dia após o traumatismo (WEBSTER, 2000).

Conforme NELSON & COUTO (1998), a mensuração da bilirrubina é utilizada para auxiliar na identificação da hepatopatia em cães e gatos, por essa razão todas as doenças associadas com hiperbilirrubinemia devem ser diferenciadas de lesão hepatobiliar primária ou doença extra-hepática. Sabe-se que a bilirrubina resulta da degradação dos eritrócitos pelos macrófagos. A bilirrubina total, a direta e a indireta marcam a destruição dos eritrócitos que pode ocorrer tanto intra ou extra-vascularmente, sendo que os resultados desta avaliação devem ser analisados em concomitância com o hematócrito, pois na presença de uma anemia leve a hiperbilirrubinemia é considerada de origem hepática. (STROMBECK *et al.*, 1991; MEYER *et al.*, 1995). Os valores séricos normais para a espécie canina da bilirrubina total, da direta e da indireta variam de 0,1 a 0,6 mg/dl, 0,00 a 0,12 mg/dl e 0,07 a 0,60 mg/dl respectivamente (MORGAN, 1997).

Existem poucas alterações no hemograma que sugiram lesões no sistema hepatobiliar, a maioria ocorrendo no eritrograma e correspondendo às alterações morfológicas dos glóbulos vermelhos ou da membrana celular, associados com a redução no número e função das plaquetas e presença de plasma lipêmico (STROMBECK *et al.*, 1991; MEYER *et al.*, 1995, WEBSTER, 2000). Segundo NELSON & COUTO (1998) a microcitose é encontrada em cães com falência hepática crônica, apesar do mecanismo não ser bem conhecido, acreditando-se que a deficiência de ferro é a causa mais comum dessa alteração. A incorporação do ferro à

hemoglobina sofre interferência com o excesso de amônia sérico ou existe defeitos no transporte do ferro quando na presença de doença hepatobiliar, ambos os mecanismos se traduzem no atraso em conseguir-se o complemento total da hemoglobina, com isto aumenta a divisão celular, resultando na formação de células pequenas. Cães que apresentam microcitose e anemia hemolítica de causa hepática, normalmente apresentam alterações na atividade das enzimas do fígado e na concentração dos ácidos biliares (STROMBECK *et al.*, 1991; MEYER *et al.*, 1995; WEBSTER, 2000). Os valores normais da série vermelha para cães variam de 5,5 a 8,5 $10^6/\text{mm}^3$ para o eritrócito, 12 a 19 g/dl para a hemoglobina e 35 a 55% para o hematócrito (MORGAN, 1997).

No leucograma poucas alterações podem ser encontradas em cães com desordens hepatobiliares, exceto quando há presença de algum agente infeccioso como ocorre na leptospirose, na colangite bacteriana ou na histioplasmose. O aumento nos valores séricos de leucócitos totais também é observado quando há infecção bacteriana secundária à doença hepática, como na sepsia por bactérias Gram negativas em cães com cirrose e na peritonite biliar séptica (NELSON & COUTO, 1998; WEBSTER, 2000). O valor normal dos leucócitos totais em cães varia de 6 a 17 $\times 10^3/\text{mm}^3$ (MORGAN, 1997).

O fígado participa da biosíntese, da degradação e da regulação da maioria das proteínas plasmáticas, sendo que a concentração destas é influenciada pelas doenças hepáticas quando a lesão hepatobiliar for severa e difusa. A mensuração das proteínas plasmáticas totais corresponde a um parâmetro inespecífico na identificação das disfunções hepáticas, pois reflete muitas outras variáveis como as taxas de biosíntese e degradação hepática e o volume de distribuição destas proteínas. Animais com anorexia crônica, enteropatias, lesões cutâneas exsudativas e doenças onde há perda de proteínas para o terceiro espaço normalmente apresentam hipoproteinemia (STROMBECK *et al.*, 1991; NELSON & COUTO, 1998). Os

valores séricos normais das proteínas totais para os cães variam de 5,0 a 7,8 g/dl (MORGAN, 1997).

A uréia é o produto final do catabolismo protéico e quase toda a sua síntese ocorre no fígado através da detoxificação da amônia. A determinação da concentração da uréia sangüínea fornece uma medida da função hepática. Devido à grande reserva funcional e à enorme capacidade regenerativa do fígado, a diminuição na capacidade de degradação da amônia não ocorre até que mais de 70% do tecido hepático esteja lesado. A detoxificação insuficiente da amônia pode ser resultado da redução na massa hepática, diminuição na atividade das enzimas hepatocelulares ou no desvio portosistêmico (STROMBECK *et al.*, 1991; NELSON & COUTO, 1998; WEBSTER, 2000). PRASSE *et al.* (1983) observaram, em estudos experimentais, que os cães hepatectomizados só apresentavam intolerância à amônia quando 60% do órgão eram removidos. Existem muitas variáveis extra hepáticas que influenciam na concentração da uréia sérica, incluindo a restrição prolongada de proteínas devido à anorexia ou como terapia para a insuficiência renal crônica, ingestão anormal de água e as urolitíases (STROMBECK *et al.*, 1991; NELSON & COUTO, 1998; WEBSTER, 2000). O valor sérico normal da uréia em cães varia de 10 a 56 mg/dl (MORGAN, 1997).

A creatinina representa o melhor indicador da filtração glomerular, mas também pode indicar algumas doenças hepáticas, quando for analisada juntamente com os valores da uréia sérica. Observa-se aumento nos valores da creatinina e da uréia sérica em cães com hepatite crônica e cirrose hepática, e valores subnormais são encontrados em animais com anormalidades portosistêmicas (STROMBECK *et al.*, 1991). O valor sérico normal da creatinina em cães varia de 0,5 a 2,0 mg/dl (WILLARD *et al.*, 1989).

Na urinálise os achados mais freqüentes em cães com doença hepatobiliar incluem a bilirrubinúria em pacientes não anêmicos e a presença de cristais de urato de amônia na urina.

A hiperamonemia combinada com a acidemia úrica ocorre devido à diminuição na conversão hepática para a lantoina levando à precipitação de cristais na urina. A presença de urobilinogênio na urina muitas vezes demonstra doenças extra-hepáticas como alterações na função renal, na flora intestinal e no pH urinário (STROMBECK *et al.*, 1991; MEYER, 1996; NELSON & COUTO, 1998; WEBSTER, 2000).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS

Foram utilizados 16 cães, sendo oito machos e oito fêmeas, sem raça definida e de idade e porte físico semelhantes, proveniente do Canil Municipal da Prefeitura de Curitiba, Paraná. Os animais foram escolhidos por tamanho, aparência e sanidade, de modo que apresentassem em média 10 kg de peso e comportamento ativo. Antes de serem utilizados no experimento, os cães foram banhados, vacinados, desverminados com ivermectina¹ na dose de 200 µg/kg, por via subcutânea; permaneceram sob uma alimentação à base de ração industrializada balanceada por no mínimo três semanas no canil interno do Hospital Veterinário da UFPR e foram submetidos a exames físicos diários. Após duas semanas os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais. Para tal, colhiam-se amostras de sangue da veia jugular externa para a realização de hemograma e dosagem das concentrações séricas de proteínas totais, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase, bilirrubina total, direta e indireta, uréia e creatinina. Procedeu-se também à urinálise em

¹ Ivomec, Laboratórios Merc Sharp & Dohme Farm e vet Ltda. - R. 13 de Maio, 999, Campinas-SP.

amostras obtidas por micção espontânea. Quando alguma alteração era encontrada, em qualquer um destes exames, o animal era imediatamente descartado e substituído.

3.2 DESENHO EXPERIMENTAL

Os 16 animais utilizados no experimento foram divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo I, com nove cães, e o Grupo II, com sete cães. No período pré-operatório todos os 16 animais tiveram seus abdômes depilados e foram preparados para cirurgia asséptica. Nesse momento colheu-se sangue da veia jugular em tubos à vácuo sem e com anticoagulante EDTA (K₃) para as dosagens séricas da proteína total, da fosfatase alcalina, da gama glutamiltransferase, da alanina aminotransferase, da bilirrubina total, direta e indireta, da uréia e da creatinina, e para a realização do hemograma. Realizou-se também a colheita de urina, através de micção espontânea para a urinálise. Os cães receberam, com fins profiláticos, penicilina G benzatínica² na dosagem de 40.000 UI/kg, via intramuscular e foram privados de líquidos e alimentos sólidos por um período de 6 e 12 horas, respectivamente

Todos os 16 pacientes receberam medicação pré-anestésica que constou de sulfato de atropina³, na dose de 0.022 mg/kg por via subcutânea administrada 10 minutos antes da indução anestésica.

Com injeção endovenosa de cetamina⁴ e diazepam⁵ associados na mesma seringa, na dose de 5mg/kg e 0.5mg/kg respectivamente, promoveu-se a indução anestésica e, na seqüência, a intubação orotraqueal. A anestesia cirúrgica foi mantida com administração de

² Benzetacil, Laboratório Wyeth-Whitehall Ltda. - R. Serra da Juréia, 841, São Paulo-SP.

³ Sulfato de Atropina 1mg, Instituto Vital Brasil S/A - Niterói-RJ.

⁴ Cetamina 50%, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.- Lindóia km 14, Itapira-SP.

⁵ Compaz 10mg, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. - Lindóia km 14, Itapira-SP.

uma mistura de oxigênio e halothano⁶, através de aparelho de anestesia⁷ com circuito semi-fechado. Através de laparotomia mediana pré-umbilical procedeu-se à hepatectomia parcial.

Nos 2°, 7°, 14°, 21°, 30° e 50° dias pós-operatórios realizou-se a colheita de sangue e urina para realização dos exames laboratoriais. Diariamente, todos os cães foram observados quanto à alteração de comportamento e submetidos a exames físico e limpeza da ferida cirúrgica com iodo-polvinil-pirrolidona⁸. A alimentação durante todo transcorrer da pesquisa foi a mesma recebida durante o período experimental.

3.2.1 Esterilização do adesivo não cirúrgico de cianoacrilato⁹

A embalagem comercial do éster de cianoacrilato foi mantida com pastilhas de formol¹⁰ em estufa elétrica¹¹ a 50°C durante 12 horas e em temperatura ambiente por mais 24 horas, para que sua esterilização fosse obtida. Para a comprovação da esterilização, tanto da embalagem quanto do éster, realizou-se cultura para anaeróbios, aeróbios e fungos. O éster de cianoacrilato foi submetido a avaliação microbiológica e a presença de microorganismos foi classificada segundo o crescimento ou não de colônias.

3.2.2 Técnica cirúrgica – Hepatectomia parcial

Os nove cães do grupo I foram preparados para cirurgia asséptica, posicionados em decúbito dorsal e submetidos à laparotomia mediana pré-umbilical. A diérese teve início com incisão de pele, tecido celular sub-cutâneo e linha-alba, tendo como limites cranial, 2 cm sobre a cartilagem xifóide e caudal, a cicatriz umbilical. A hemorragia capilar foi controlada

⁶ Halhotano, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. - Lindóia km 14, Itapira-SP.

⁷ Takaoka Vaporizador Universal - Vapor Kettle, modelo 1410.

⁸ Povedine tópico, Ceras Johnson Ltda. - Av. Comandante Guaramys, 599 Rio de Janeiro-RJ.

⁹ Three Bond Super 1000 - Three Bond do Brasil Ind. Ltda., Av. Presidente Maia, Diadema-SP.

¹⁰ Paraformaldeído 99,9% - Rioquímica Ltda., Av. Tarrat 2600, São José do Rio Preto-SP.

¹¹ Estufa elétrica modelo 119 - Sociedade Fabbé Ltda., R. Guaporé, 335, São Paulo-SP.

por compressão e nos vasos mais calibrosos, através de ligaduras com fio categute simples n.º 3-0¹². Após o acesso à cavidade abdominal, o lobo medial direito do fígado foi identificado e isolado com compressas estéreis umedecidas em solução de cloreto de sódio a 0,9%¹³, aquecida. O terço médio do lobo medial direito foi mantido com uma pinça intestinal de Doyen (Figura 2) e a hepatectomia parcial obtida através de uma incisão distal, ao longo da pinça, da cápsula e do parênquima hepático com bisturi (Figura 3).

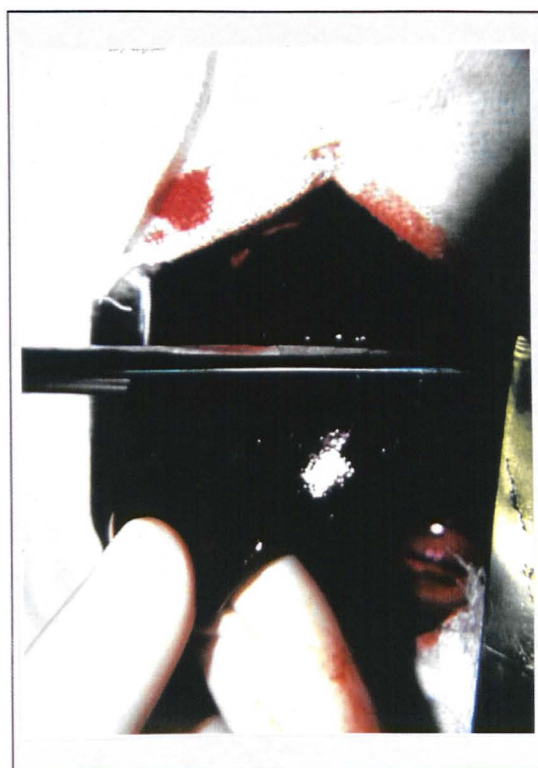


Figura 2- Pinçamento do terço médio do lobo medial direito do fígado com uma pinça intestinal de Doyen, para realização da técnica de hepatectomia parcial nos cães do Grupo I (tratados com o adesivo não cirúrgico de cianoacrilato).

¹² Categute simples - Ethicon Suturas S/A, Rodovia Presidente Dutra, km 157, São José dos Campos-SP.

¹³ Solução de cloreto de sódio 0,9% - Gaspar Viana Química Farm. S/A, Av. Guido Caloi, 1935 São Paulo-SP.

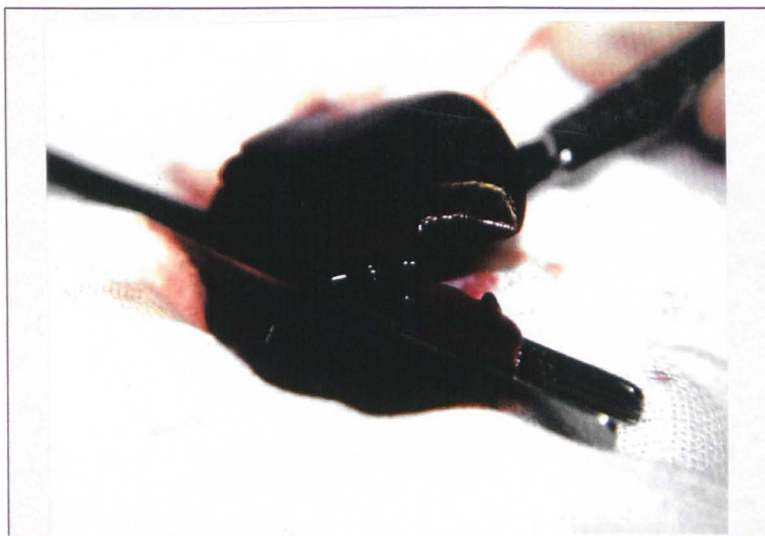


Figura 3- Incisão do terço médio do lobo hepático medial direito realizada com bisturi ao longo da pinça intestinal de Doyen, nos cães do Grupo I (tratados com o adesivo de cianoacrilato).

Não foram realizadas ligaduras nas artérias, veias e ductos biliares expostos na face incisada. O adesivo de cianoacrilato foi aplicado sobre a superfície hepática incisada e após três minutos removeu-se a pinça de Doyen (Figura 4).



Figura 4- Lobo hepático medial direito ressecado e mantido com a pinça intestinal de Doyen, em cão do Grupo I. Observar a aplicação tópica do adesivo não cirúrgico de cianoacrilato sobre a superfície hepática incisada.

Na ocorrência de hemorragia após a liberação da pinça, a pinça de Doyen foi reposicionada e o adesivo reaplicado no local hemorrágico após secagem com compressa. Este procedimento foi repetido até que a hemorragia estivesse controlada (Figura 5).

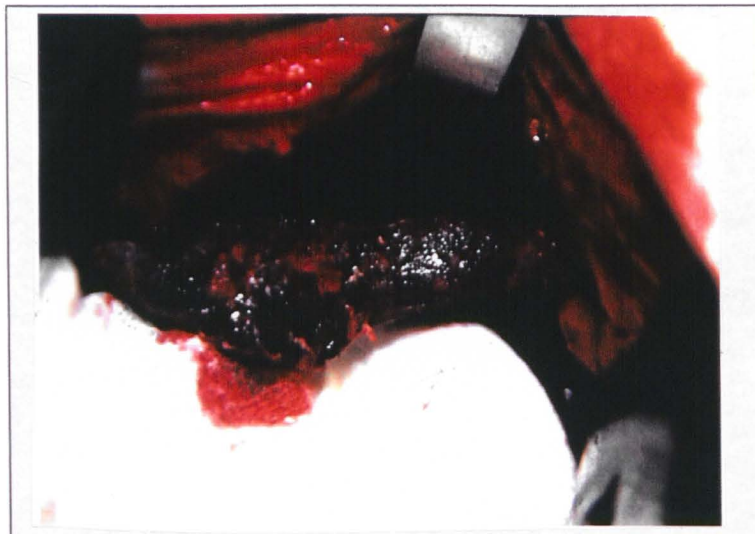


Figura 5- Borda distal do lobo hepático medial direito em cão do Grupo I. Observar ausência de hemorragia no parênquima hepático após aplicação do adesivo não cirúrgico de cianoacrilato e retirada da pinça de Doyen.

Na seqüência, procedeu-se o reposicionamento do lobo hepático e após cuidadosa revisão da hemostasia realizou-se a síntese da parede abdominal conforme os planos anatômicos. Sutura interrompida simples com fio poligalactina 910 n.º 0¹⁴ foi aplicada no músculo reto abdominal interno, suas fáscias externas e internas e peritônio. Um segundo plano de sutura, com a finalidade de reforço, foi realizado com o mesmo fio e pontos de Sultan que incluíam a fáscia externa do músculo reto abdominal e algumas fibras deste músculo. O tecido celular subcutâneo foi aproximado com fio catagute simples n.º 2-0 e sutura contínua simples. As bordas da pele foram aproximadas manualmente e realizou-se a aplicação de uma pequena camada do adesivo de cianoacrilato para mantê-las unidas.

¹⁴ Vicril - Ethicon Sutures S/A, Rodovia Presidente Dutra, km 157, São José dos Campos-SP.

Nos cães do Grupo II a hepatectomia parcial foi realizada através da técnica de compressão e ruptura do parênquima. Após a laparotomia mediana pré-umbilical, localização e exposição do lobo hepático medial direito, realizada de maneira semelhante ao Grupo I, a porção média do lobo sofreu compressão digital e ruptura do parênquima hepático, ficando expostas as grandes artérias e veias parênquimais e os ductos biliares, que foram duplamente ligados com fio de poligalactina 910 n.º 4-0, antes de sua secção. O lobo hepático foi reposicionado e, na ocorrência de hemorragia, foram aplicadas ligaduras com fio de poligalactina 910 n.º 4-0 nos pontos hemorrágicos. Controlada a hemorragia, foi realizada a síntese da cavidade abdominal de maneira semelhante ao Grupo I, a aproximação da pele foi feita com sutura interrompida simples e fio de mononáilon n.º 2-0¹⁵. Nos dois grupos, o tempo para a realização da técnica da hepatectomia parcial foi cronometrado.

No período pós-operatório, a ferida cirúrgica foi tratada diariamente com iodo-polvinil-pirrolidona até o sétimo dia, quando a sutura foi removida nos sete animais do Grupo II. Em todos os cães foram realizadas avaliações físicas diárias e exames laboratoriais no 2º, 7º, 14º, 21º, 30º e 50º dia pós-operatório. Dois meses após o procedimento cirúrgico, os 16 cães foram eutanasiados e necropsiados.

Paralelamente aos Grupos I e II, 6 cães foram submetidos à laparotomia pré-umbilical e sobre a superfície dorsal do lobo hepático medial direito foi realizada a aplicação tópica do adesivo não cirúrgico de cianoacrilato. Na sequência esperou-se o tempo de 3 minutos e procedeu-se à síntese da cavidade abdominal de maneira semelhante a do Grupo II.

¹⁵ Mononáilon - Ethicon Suturas S/A, Rodovia Presidente Dutra, km 157, São José do Rio Preto-SP.

3.2.3 Exames laboratoriais

Todas as amostras de sangue e urina foram enviadas para análise laboratorial, logo após a colheita. Os níveis séricos das enzimas fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, gama glutamiltransferase, da bilirrubina total, direta e indireta, de uréia e de creatinina foram determinados com o uso de conjuntos de reagentes disponível no comércio para diagnóstico “in vitro”¹⁶. O hemograma foi determinado pelo método automatizado¹⁷ e revisão microscópica. Para o exame parcial de urina realizou-se a análise físico-química e microscopia.

3.2.4 Exame necroscópico e histopatológico

Os 16 animais foram eutanasiados com thiopental sódico por via intravenosa no sexagésimo dia pós-operatório, e os exames necroscópicos foram realizados imediatamente após o óbito. As observações macroscópicas foram feitas fundamentalmente através de pesquisa da existência e severidade de aderência peritoneal e pela avaliação do processo cicatricial do lobo hepático, da pele e de outras possíveis lesões hepáticas, e da presença de exsudato na cavidade abdominal. Os graus de aderência resultantes foram avaliados conforme a seguinte classificação de KNIGHTLY *et al.* (1962), modificada (Tabela1):

¹⁶ Lab Test diagnóstico S/A - conjunto para determinação in vitro"- Av. Paulo Ferreira da Costa, 600, Lagoa Santa-MG.

¹⁷ Coulter Counter DN e Quick lab

Tabela 1. Graus de severidade atribuídos na avaliação macroscópica da cavidade abdominal realizada 60 dias após hepatectomia parcial em 16 cães.

SEVERIDADE	CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS
Grau 0 (ausente)	Ausência de aderência
Grau 1 (leve)	Aderência discreta, facilmente separável
Grau 2 (moderado)	Aderência moderada, resistente a tração leve
Grau 3 (severo)	Aderência severa e/ou extensiva, resistente a tração moderada

Foram colhidos fragmentos do parênquima hepático durante os exames necroscópicos, que foram fixados em formol a 10% e encaminhados para preparação de cortes histológicos. As amostras foram submetidas a processamento histológico de rotina, incluídas em parafina e seccionadas a 5µm de espessura. Os cortes histológicos assim obtidos foram corados pela técnica de hematoxilina de Harris e eosina. As lâminas foram submetidas à avaliação histológica sob microscopia óptica. Na avaliação histológica, a lesão hepática foi classificada segundo o grau de hepatite, pela presença de infiltração inflamatória, tecido fibroso e necrose tecidual observadas. As características das lesões observadas no tecido hepático e o respectivo grau de reação inflamatória atribuído durante a análise histopatológica podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2- Graus de Hepatite Crônica Proliferativa atribuídas segundo as características histopatológicas das lesões observadas em amostras de fígado.

GRAU DE HEPATITE	
CRÔNICA PROLIFERATIVA	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS
0 (ausente)	Ausência de proliferação de tecido conjuntivo fibroso e células inflamatórias.
1 (leve)	Infiltração discreta por células inflamatórias e ausência de proliferação de tecido conjuntivo fibroso.
2 (moderado)	Infiltração moderada por células inflamatórias, com discreta proliferação de tecido conjuntivo fibroso.
3 (severo)	Infiltração severa por células inflamatórias, com moderada proliferação de tecido conjuntivo fibroso e ductos biliares.
4 (muito severo)	Infiltração severa por células inflamatórias, com proliferação difusa e severa de tecido conjuntivo fibroso e ductos biliares.

3.2.5 Análise estatística

Utilizou-se um delineamento experimental inteiramente casualizado com parcelas subdivididas, onde foram testados dois fatores com sete repetições. Os tratamentos, apresentados no Tabela 3, representam a combinação de dois níveis do fator hepatectomia parcial, aplicado a parcelas, e dos sete níveis do fator tempo, aplicado as sub-parcelas.

Tabela 3 - Tratamentos resultantes da combinação dos dois níveis do fator hepatectomia parcial com os sete níveis do fator tempo

Tratamentos	Hepatectomia Parcial	Tempo (em dias)
1	Adesivo	0
2	Adesivo	2
3	Adesivo	7
4	Adesivo	14
5	Adesivo	21
6	Adesivo	30
7	Adesivo	50
8	Sem adesivo	0
9	Sem adesivo	2
10	Sem adesivo	7
11	Sem adesivo	14
12	Sem adesivo	21
13	Sem adesivo	30
14	Sem adesivo	50

Os resultados foram submetidos à análise de variância. As variâncias dos tratamentos foram avaliadas pelo teste de Bartlett quanto à homogeneidade. As variáveis cujas variâncias mostraram-se homogêneas tiveram as médias dos tratamentos testadas por meio do teste de F, enquanto as que apresentaram heterogeneidade tiveram os valores originais transformados para posterior análise. Quando os resultados revelaram diferenças entre médias de tratamentos estatisticamente significantes, as médias foram comparadas pelo teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade.

4. RESULTADOS

4.1 ESTERILIZAÇÃO DO ADESIVO DE CIANOACRILATO

Das amostras do adesivo não cirúrgico à base de cianoacrilato enviadas para exame microbiológico, não foi observado crescimento microbiano.

4.2 TÉCNICA CIRÚRGICA

Ao exame físico nenhum paciente revelou sinais compatíveis com hemorragia interna, peritonite biliar e doença hepática aguda ou crônica. A temperatura corporal permaneceu em torno de 39,5 a 40°C nas primeiras horas e, a partir de então, tendeu à normalidade.

Em todos os cães, a fase de tranquilização ocorreu sem transtornos, permitindo a indução anestésica rápida e sem sinais de excitação. Com decurso livre de acidentes, o tempo médio de anestesia foi de uma hora e trinta minutos, com suave recuperação dentro de uma hora, em média.

Todos os animais suportaram bem a intervenção cirúrgica, não apresentando complicações pós-operatórias limitantes. A laparotomia mediana pré-umbilical, estendendo-se 2 cm sobre o processo xifóide, permitiu exposição dos lobos hepáticos medial, lateral direito e esquerdo, caudal e vesícula biliar.

No Grupo I, o emprego da pinça intestinal de Doyen no terço médio do lobo medial direito do fígado, possibilitou a transsecção da cápsula e do parênquima hepático sem a ocorrência de hemorragia, permitindo assim a aplicação do adesivo à base de cianoacrilato em uma superfície relativamente seca. O tempo de três minutos foi suficiente para secagem e polimerização do produto, formando uma fina camada de adesivo sobre a superfície incisada do parênquima hepático, que foi responsável pela hemostasia do órgão e evitou o extravasamento de bile na cavidade abdominal. Em quatro animais houve hemorragia após a remoção da pinça. Nestes pacientes, o tecido hepático foi repinçado e o adesivo reaplicado nos pontos hemorrágicos, e assim foi conseguida a hemostasia do órgão. Com o uso do adesivo foi possível prevenir e controlar a hemorragia em um período médio de sete minutos.

Nos pacientes do Grupo II, foram observadas pequenas hemorragias em todos os animais após a hepatectomia parcial, fazendo-se necessário o uso de compressão local e, em

três cães, aplicação de ligaduras com fins hemostáticos, realizados em um período médio de 15 minutos para controle da hemorragia.

Até o quarto dia pós-operatório, as imediações da ferida cirúrgica apresentaram-se levemente edemaciadas e com sensibilidade dolorosa à palpação. Estas alterações foram regredindo até seu desaparecimento, o que ocorreu ao redor do sexto dia.

4.3 EXAMES LABORATORIAIS

Na Tabela 4 são apresentados os resultados da análise de variância dos dados da alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamiltransferase (GGT), e os valores de qui-quadrado (χ^2) referentes ao teste de Bartelett. Pode-se observar que as variáveis analisadas apresentaram a variância dos tratamentos homogêneos.

Verifica-se, por meio da Tabela 4, que para a variável ALT, a interação entre a hepatectomia parcial e o tempo foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$), indicando que seus efeitos não são independentes. O fator principal tempo, também apresentou diferença estatística significantes ($p < 0,01$), mas não foi observada diferença estatisticamente significativa para a hepatectomia parcial.

Tabela 4 - Análise de variância dos dados referentes as variáveis ALT, FA e GGT analisadas

Fontes de Variação	Graus de Liberdade	Quadrados Médios		
		ALT (UI/L)	FA (UI/L)	GGT (UI/L)
Hepatectomia parcial (A)	1	1247,216 ^{ns}	2232,074*	48,878 ^{ns}
Erro (A)	12	284,496	145,186	34,188
Tempo (B)	6	11784,653**	966,014**	110,952**
Interação (A*B)	6	1544,521**	148,750*	27,344 ^{ns}
Erro (B)	72	118,518	50,349	12,788
Coeficiente de variação %		24,98	23,84	35,38
Teste de Bartlett χ^2		20,584 ^{ns}	20,753 ^{ns}	19,338 ^{ns}

^{ns} Não significativo ao nível de 5% de probabilidade

** significativo a 1%

* significativo a 5%

As médias dos níveis da ALT (UI/L) no período pré-operatório (tempo 0) e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2º, 7º, 14º, 21º, 30º e 50º), são apresentados na Tabela 5. Observa-se que as médias dos níveis séricos da ALT, no período pré-operatório, permaneceram dentro da faixa de normalidade para os dois grupos experimentais, tendo sido obtido 26,729 UI/L com o adesivo (Grupo I) e 31,073 UI/L sem a aplicação tópica do adesivo (Grupo II). Entretanto, no segundo dia pós-operatório, a média aumentou consideravelmente no Grupo I para 133,343 UI/L e Grupo II para 79,386 UI/L, atingindo seus valores máximos. A média da enzima sérica ALT do Grupo sem o adesivo no segundo dia pós-operatório, apesar do aumento, se manteve dentro da faixa de normalidade para a espécie. Somente neste dia houve diferença estatisticamente significativa entre os Grupos I e II. Posteriormente, houve diminuição gradativa destes valores médios no sétimo e 14 º dias pós-operatório.

Verifica-se ainda pela Tabela 4, que para a variável gama glutamiltransferase (GGT) a interação entre a hepatectomia parcial e o tempo não foram estatisticamente significativos, indicando que seus efeitos são independentes. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos hepatectomia parcial com o adesivo a base de cianoacrilato (Grupo I) e sem o adesivo (Grupo II). Houve apenas diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) entre o tempo. Observa-se pela Tabela 7 que apenas no 21º dia pós-operatório houve diferença estatisticamente significativa nas médias das enzimas GGT.

Tabela 7 - Médias dos níveis de GGT (UI/L) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2º, 7º, 14º, 21º, 30º e 50º)

	Pré-operatório	2º dia	7º dia	14º dia	21º dia	30º dia	50º dia
Tratamento 1 - com adesivo	5,186a	11,129a	11,186a	11,829a	15,143a	10,700a	10,514a
Tratamento 2 - sem adesivo	4,090a	10,214a	11,987a	14,536a	9,129b	8,357a	7,486a
	4,638	10,671	11,586	13,182	12,136	9,529	9,000
Médias seguidas pela mesma letra minúscula não diferem estatisticamente pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.							
Valores de referência: 1 - 11,5 UI/L							

Pela Tabela 8 observa-se para a bilirrubina total que a interação entre a hepatectomia parcial e o tempo não foi estatisticamente significativa. Os fatores principais hepatectomia parcial e o tempo apresentaram diferenças estatística significantes ($p < 0,01$). Para a bilirrubina direta não foi observada diferença estatisticamente significativa entre a hepatectomia parcial e o tempo e nem com a interação entre estes fatores. Para a bilirrubina indireta houve apenas diferença estatística significativa entre os tempos ($p < 0,01$).

Tabela 8 . Análise de variância dos dados referentes as variáveis bilirrubina total, direta e indireta

Fontes de Variação	Graus de Liberdade	Quadrados Médios		
		Bilirrubina total (mg/dl)	Bilirrubina direta (mg/dl)	Bilirrubina indireta (mg/dl)
Hepatectomia parcial	1	0,355 **	0,002 ^{ns}	0,000 ^{ns}
Erro	12	0,015	0,000	0,025
Tempo	6	0,130 **	0,001 ^{ns}	0,087 **
Interação (a*b)	6	0,038 ^{ns}	0,001 ^{ns}	0,043 ^{ns}
Erro	72	0,030	0,000	0,024
Coefficiente de variação %		50,24	29,78	48,89
Teste de Bartlett χ^2		14,237 ^{ns}	12,937 ^{ns}	8,575 ^{ns}

^{ns} Não significativo ao nível de 5% de probabilidade

** significativo a 1%

* significativo a 5%

As médias dos valores séricos da bilirrubina total, direta e indireta no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo pós-operatório (2°, 7°, 14°, 21° 30° e 50°) são apresentados nas Tabelas 9, 10 e 11. Verifica-se pela Tabela 9 que a diferença entre os tempos para a bilirrubina total ocorreu apenas no 30° dia pós-operatório, e a diferença para a Bilirrubina indireta ocorreu somente no período pré-operatório.

Tabela 9 - Médias da variável bilirrubina total (mg/dl) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2°, 7°, 14°, 21°, 30° e 50°)

	Pré-operatório	2° dia	7° dia	14° dia	21° dia	30° dia	50° dia	
Tratamento 1 - com adesivo	0,229a	0,529a	0,457a	0,443a	0,314a	0,486a	0,386a	0,406
Tratamento 2 - sem adesivo	0,243a	0,443a	0,457a	0,243a	0,200a	0,229b	0,186a	0,286
	0,236	0,486	0,457	0,343	0,257	0,357	0,286	

Médias seguidas pela mesma letra minúscula não diferem estatisticamente pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

Valores de referência: 0,1 - 0,6 mg/dl

Nas Tabelas 12 e 16 são apresentados os resultados da análise de variância dos dados do Hemograma representado pelas variáveis eritrócito ($\times 10^6/\text{mm}^3$), hematócrito (%), hemoglobina (g/dl), leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) e proteínas totais (g/dl) e os valores de qui-quadrado (χ^2) referentes ao teste de Bartlett. Pode-se observar que as variáveis analisadas apresentaram a variância dos tratamentos homogêneas, não requerendo transformação dos dados. As médias dos níveis destas variáveis no período pré-operatório (tempo 0) e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2°, 7°, 14°, 21°, 30° e 50°), são apresentados nas Tabelas 13, 14, 15, 17 e 18.

Verifica-se pela Tabela 12, que para as variáveis eritrócito e hematócrito houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) para o fator tempo.

Tabela 12 - Análise de variância dos dados referentes as variáveis eritrócito, hematócrito e hemoglobina analisadas

Fontes de Variação	Graus de Liberdade	Quadrados Médios		
		Eritrócito ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hematócrito (%)	Hemoglobina (g/dl)
Hepatectomia parcial	1	1,190 ^{ns}	21,592 ^{ns}	4,673 ^{ns}
Erro	12	1,792	113,211	16,646
Tempo	6	4,578**	199,330**	11,106**
Interação (a*b)	6	0,469 ^{ns}	53,568 ^{ns}	6,602*
Erro	72	0,409	27,643	2,851
Coeficiente de variação %		11,99	12,53	11,85
Teste de Bartlett χ^2		16,613 ^{ns}	13,997 ^{ns}	8,381 ^{ns}

^{ns} Não significativo ao nível de 5% de probabilidade

** significativo a 1%

* significativo a 5%

Os resultados do eritrócito e do hematócrito no segundo dia pós-operatório, apesar de não apresentarem diferenças estatisticamente significativas, tiveram pequena diminuição nos seus valores médios.

Para a variável hemoglobina, Tabela 12, a interação da hepatectomia parcial e o tempo não foi estatisticamente significativo, indicando que seus efeitos são independentes. Apenas o tempo apresentou diferença estatisticamente significativa para a variável hemoglobina ($p < 0,01$). Esta diferença, que pode ser observada na Tabela 15, ocorreu no 30° e 50° dias pós-operatório, e os valores médios desta variável se encontram dentro da faixa de normalidade para a espécie.

Tabela 15 - Médias da variável hemoglobina (g/dl) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2°, 7°, 14°, 21°, 30° e 50°)

	Pré-operatório	2° dia	7° dia	14° dia	21° dia	30° dia	50° dia	
Tratamento 1 - com adesivo	14,429a	12,429a	13,014a	13,843a	14,743a	13,814a	15,971a	14,035
Tratamento 2 - sem adesivo	14,743a	12,757a	14,057a	14,714a	14,943a	16,257b	13,829b	14,471
	14,586	12,593	13,536	14,279	14,843	15,036	14,900	
Médias Seguidas pela mesma letra minúscula não diferem estatisticamente pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.								
Valores de referência: 12-19 g/dl								

Para os leucócitos, Tabela 16, não foi verificado diferença estatisticamente significativa entre os tempos, mas observou-se diferença na interação tempo e hepatectomia parcial ($p < 0,05$) e no fator principal hepatectomia parcial ($p < 0,05$).

Tabela 16 - Análise de variância dos dados referentes as variáveis leucócito, e proteínas totais

Fontes de Variação	Graus De Liberdade	Quadrados Médios	
		Leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Proteínas totais (g/dl)
Hepatectomia parcial	1	96,724*	1,832 ^{ns}
Erro	12	19,766	0,936
Tempo	6	7,526 ^{ns}	0,818 ^{ns}
Interação (a*b)	6	25,447*	0,555 ^{ns}
Erro	72	10,117	0,418
Coeficiente de variação %		28,19	10,18
Teste de Bartlett χ^2		21,609 ^{ns}	13,288 ^{ns}

^{ns} Não significativo ao nível de 5% de probabilidade

** significativo a 1%

* significativo a 5%

As médias da variável leucócitos se mantiveram dentro da faixa de normalidade para a espécie durante todo o experimento, valores que podem ser observados na Tabela 17.

Tabela 17 - Médias da variável leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2°, 7°, 14°, 21°, 30° e 50°)

	Pré-operatório	2° dia	7° dia	14° dia	21° dia	30° dia	50° dia	
Tratamento 1 - com adesivo	11,427	14,786	14,300	10,857	11,643	13,100	9,814	12,275
Tratamento 2 - sem adesivo	12,199	9,359	9,029	11,240	10,793	9,557	9,843	10,288
	11,813	12,072	11,664	11,049	11,218	11,329	9,829	
Valores de referência: 6 - 17 $\times 10^3/\text{mm}^3$								

Verifica-se pela Tabela 16 que para a variável proteína total não foi observada diferença estatisticamente significativa para nenhum dos fatores estudados e os valores

médios, observados na Tabela 18, se mantiveram dentro da faixa de normalidade para a espécie.

Tabela 18 - Médias da variável proteínas totais (g/dl) no período pré-operatório e nos diferentes períodos de tempo após a hepatectomia parcial (2°, 7°, 14°, 21°, 30° e 50°)

	Pré-operatório	2° dia	7° dia	14° dia	21° dia	30° dia	50° dia	
Tratamento 1 - com adesivo	7,200	6,357	6,486	6,571	6,357	6,157	6,286	6,488
Tratamento 2 - sem adesivo	6,486	6,400	6,257	5,629	6,229	6,143	6,357	6,214
	6,843	6,379	6,371	6,100	6,293	6,150	6,321	
Valores de referência: 5,0 - 7,8 g/dl								

Por meio da Tabela 19 verifica-se para a variável uréia (mg/dl) que houve interação entre as técnicas de hepatectomia parcial e o tempo ($p < 0,01$), indicando que seus efeitos não são independentes. O fator tempo também apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Para a variável creatinina observou-se diferença estatisticamente significativa apenas para o tempo ($p < 0,01$).

Tabela 19. Análise de variância dos dados referentes as variáveis uréia e creatinina

Fontes de Variação	Graus de Liberdade	Quadrados Médios	
		Uréia (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)
Hepatectomia parcial	1	15,204 ^{ns}	0,000 ^{ns}
Erro	12	123,126	0,099
Tempo	6	289,260 **	0,104 **
Interação (a*b)	6	110,101 **	0,054 ^{ns}
Erro	72	32,009	0,033
C.V.%		21,11	19,94
χ^2		15,089 ^{ns}	21,045 ^{ns}

^{ns} Não significativo ao nível de 5% de probabilidade

** significativo a 5%

* significativo a 1%

	Pré-operatório	2º dia	7º dia	14º dia	21º dia	30º dia	50º dia	
Tratamento 1 - com adesivo	0,863a	0,893a	0,974a	0,933a	0,771a	0,814a	1,119a	0,910
Tratamento 2 - sem adesivo	0,810a	0,824a	1,009b	1,071b	0,886a	0,856a	0,894b	0,907
	0,836	0,859	0,991	1,002	0,829	0,835	1,006	
Médias seguidas pela mesma letra minúscula não diferem estatisticamente pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.								
Valores de referência: 0,5 - 2,0 mg/dl								

As urinálises realizadas durante o experimento não apresentaram alterações em nenhum dos animais do Grupo I e II.

4.4 EXAME MACROSCÓPICO E HISTOPATOLÓGICO

A análise macroscópica da cavidade abdominal realizada 60 dias após a hepatectomia parcial, conforme classificação dos graus de adesividade, revelou aderência discreta (Grau 1) em cinco cães do Grupo II envolvendo lobos hepáticos, vesícula biliar e omento. Em dois animais deste grupo foi observado aderência moderada (Grau 2) envolvendo lobo hepático e mesentério (Figura 6).



Figura 6- Borda distal do lobo hepático medial direito de um cão do Grupo II 60 dias após hepatectomia parcial por compressão digital e sutura convencional. Observar aderência moderada entre o lobo hepático medial direito e o mesentério, e entre os lobos hepáticos.

Maior grau de adesividade foi constatado em todos os cães do Grupo I, que apresentaram áreas de aderência com maior resistência a tração (Grau 2) envolvendo lobos hepáticos, vesícula biliar e omento, sendo que em um cão houve também aderência ao músculo diafragmático (Figura 7).

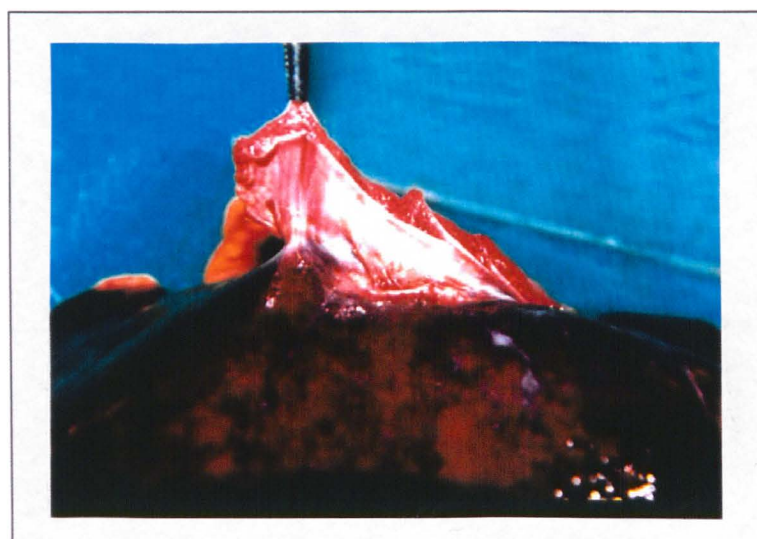


Figura 7- Borda distal do lobo hepático medial direito de um cão do Grupo I (tratados com adesivo de cianoacrilato) 60 dias pós-operatório. Observa-se aderência severa entre o lobo hepático medial direito e o músculo diafragmático

As aderências envolvendo omento e peritônio parietal compreenderam as áreas de aplicação da ligadura hepática e do adesivo não cirúrgico a base de cianoacrilato.

Observou-se nos cães (n=6) tratados com adesivo não cirúrgico de cianoacrilato, sem a realização da hepatectomia parcial, aderência moderada entre os lobos hepáticos. Em 2 cães houve aderência vísceroparietal.

Os resultados obtidos na análise macroscópica estão representados na Tabela 22.

Tabela 22 - Distribuição dos graus de aderência, conforme classificação modificada de KNIGHTLY *et al.* (1962), observados em cães submetidos à hepatectomia parcial com aplicação de adesivo não cirúrgico de cianoacrilato (Grupo I) e sutura convencional (Grupo II).

Grau de Aderência	Grupo I		Grupo II	
	n	(%)	n	(%)
0	0	-	0	-
1	3	33,33	5	71,43
2	6	66,66	2	28,57
3	0	-	0	-

A análise histopatológica das amostras de tecido hepático colhidas 60 dias após hepatectomia parcial revelou, no Grupo II, hepatite crônica proliferativa leve em cinco cães, e moderada com discreta proliferação de tecido conjuntivo fibroso em dois animais. Adicionalmente, observou-se a presença de congestão de vasos sangüíneos, principalmente nas regiões próximas aos espaços-porta.

Os fragmentos de fígado colhidos do Grupo I apresentaram hepatite crônica proliferativa leve em quatro, e moderada em cinco casos. Observou-se também serosite hepática crônica proliferativa focal, de moderada a severa, em oito casos e congestão de vasos sangüíneos em nove casos. Um dos animais apresentou perihepatite (serosite hepática proliferativa) severa com aderência à musculatura esquelética. Foram observados em seis casos focos de material estranho, provavelmente o adesivo, no interior de cavidades localizadas no centro da reação inflamatória (Figura 8). Nestas regiões foram observados focos de reação inflamatória, onde há presença de células gigantes tipo corpo estranho e macrófagos em grandes quantidades (Figura 9).

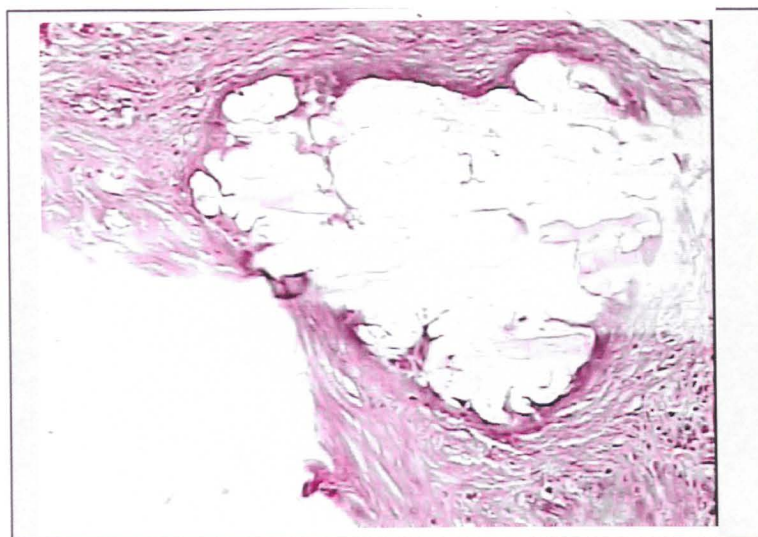


Figura 8- Corte histológico do fígado de cão do Grupo I (tratado com o adesivo não cirúrgico de cianoacrilato). Observar foco de material estranho incolor, de aspecto cristalóide e discretamente restringente, localizado no interior de uma cavidade no centro da reação inflamatória (HE x 20).

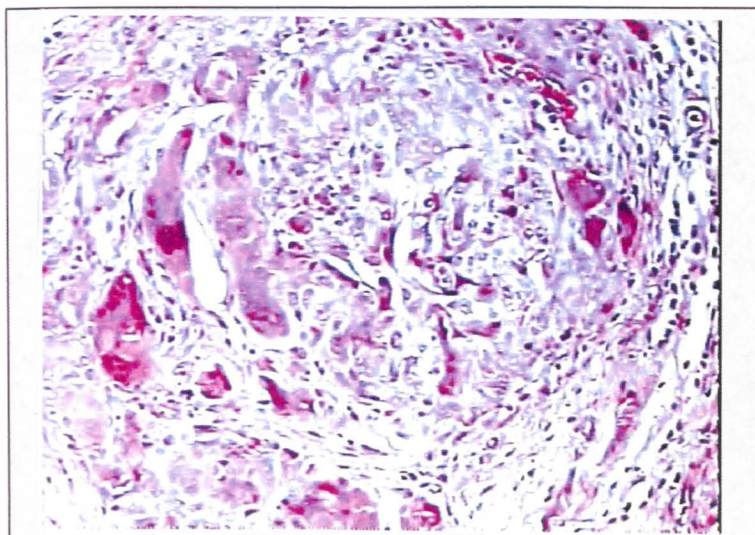


Figura 9- Corte histológico do fígado de cão do Grupo I (tratado com o adesivo não cirúrgico de cianoacrilato). Observar foco de reação granulomatosa com células gigantes tipo corpo estranho e macrófagos (HE x 20).

Todos os resultados obtidos na análise histopatológica das amostras estão representados na tabela 23.

Tabela 23: Graus de hepatite crônica proliferativa das amostras de tecido hepático colhidas 60 dias após hepatectomia parcial com aplicação de adesivo de cianoacrilato e sutura convencional em cães (n=16).

Grau de Hepatite	Grupo I		Grupo II	
	n	(%)	n	(%)
0	0	-	0	-
1	1	11,11	5	71,43
2	6	66,66	2	28,57
3	3	33,33	0	-

5. DISCUSSÃO

A ausência de proliferação microbiana nas amostras do adesivo não cirúrgico de cianoacrilato submetidas à cultura, provavelmente se deve às suas propriedades bactericidas e bacteriostáticas comentadas por AWE *et al.* (1963), JADINSKI *et al.* (1971), BLUM *et al.* (1975) e EIFERMAN *et al.* (1983), apesar de não se conhecer exatamente o seu mecanismo de ação, conforme QUINN *et al.* (1975b). Além dos resultados negativos das culturas, também o comportamento dos tecidos tratados permitiu concluir sobre os efeitos antimicrobianos do cianoacrilato, haja vista a ausência de sinais compatíveis com infecção nos pacientes submetidos à aplicação dos adesivos. A confirmação da condição de esterilidade do adesivo previamente à sua aplicação nos tecidos foi de grande valia, pois assim pode-se excluir a contaminação como causa de inflamação e de formação de aderências nos tecidos hepáticos. Dessa maneira, o processo inflamatório pode ser atribuído unicamente aos efeitos do cianoacrilato e/ou do traumatismo cirúrgico.

Os detalhes anatômicos incluindo a exata localização dos lobos hepáticos e da vesícula biliar descritos por STROMBECK *et al.* (1991), EVANS (1993) e CENTER *et al.* (1996) foram úteis no planejamento cirúrgico. A laparotomia mediana pré-umbilical iniciando-se a 2 cm craniais ao processo xifóide, permitiu a abordagem adequada dos lobos hepáticos, da vesícula biliar, do ducto cístico e do ducto biliar comum. É importante salientar sobre a necessidade de exposição adequada e precisa dos lobos hepáticos e do sistema biliar extra-hepático em qualquer procedimento cirúrgico que envolva essas estruturas.

As características histológicas descritas por CARLISE *et al.* (1995), JACKSON (1996) e MEYER (1996), entre elas a abundante irrigação sangüínea do parênquima hepático e a delgada cápsula de Glisson com escassez de tecido fibroso, tornam o fígado uma estrutura extremamente friável e sujeita a rupturas e hemorragias durante os procedimentos cirúrgicos. Essas características do tecido hepático exigem manobras precisas e delicadas por parte da equipe cirúrgica e tornando imprescindíveis a abordagem e a exposição adequada do órgão.

Tendo em vista as grandes dimensões dos lobos hepáticos, correspondendo aproximadamente a 3,4% do peso do cão adulto (STROMBECK *et al.* 1991; EVANS, 1993; CENTER *et al.*, 1996), facilmente entende-se a sua susceptibilidade várias lesões, principalmente às traumáticas. As características do fígado como a friabilidade e a hipervascularização, aliadas à difícil visualização e ao acesso às artérias e veias hepáticas para o pinçamento, dificultam o controle da hemorragia e do fluxo biliar. Essas particularidades do tecido hepático bem como a alta frequência, principalmente das lesões traumáticas (MARTIM, 1993; FOSSUM, 1997) motivaram a realização do presente experimento afim de se obter alternativas eficazes para o controle da hemostasia hepática, após traumatismos e hepatectomias parciais.

Visando amenizar as dificuldades técnicas para efetuar suturas e obter hemostasia nas hepatectomias parciais, decidiu-se empregar o adesivo de cianoacrilato, uma vez que este foi utilizado com êxito no tecido ósseo (SILVER, 1976; BELLENGER, 1982; HAMPEL *et al.*, 1986; JOHNSTON, 1990) e em cirurgias orais, intestinais e pele (MIZRAHI *et al.*, 1988; PRAHLOW *et al.*, 1993; ELMASALME *et al.*, 1995; TORIUMI *et al.*, 1998). Ésteres de cianoacrilato também foram empregados nas anastomoses microvasculares (BOOTHE, 1993; BINMOELLER *et al.*, 1995), nas reconstituições de tendões (QUATELA *et al.*, 1993), como hemostático tópico em cirurgias de órgãos parenquimatosos (AWE *et al.*, 1963; CAMERON *et al.*, 1964; MATSUMOTO *et al.*, 1967; BOOTHE, 1993; FOSSUM *et al.*, 1997), nas lobectomias pulmonares (SAWYERS & VASKO, 1963) e nas nefrotomias (MATHES & TERRY, 1963).

Apesar do fígado ser fundamental no metabolismo intermediário e participar ativamente do sistema hemostático do organismo (CENTER & STROMBECK, 1996; CENTER, 1996; JACKSON, 1996; SCHERLOCK, 1991), todos os pacientes recuperaram-se rapidamente da agressão representada pela anestesia geral e pelo ato cirúrgico e pelo emprego de substâncias químicas como o cianoacrilato.

A técnica tradicional da hepatectomia parcial preconizada por MARTIN (1993) e FOSSUM *et al.* (1997) permitiu controlar adequadamente a hemostasia e o fluxo biliar, pois as complicações pós-operatórias como peritonite química (MARTIN, 1993) e choque hipovolêmico (BOGOSSIAN, 1991) não foram observadas nos pacientes do Grupo II submetidos à ressecção hepática. Além disso, também não se constatou isquemia e necrose celular (MARTIN, 1993; FOSSUM *et al.*, 1997) decorrentes da compressão do parênquima hepático. Como durante a realização da técnica tradicional de compressão com lesão do tecido e dupla ligadura dos vasos hepáticos e canais biliares, constatou-se a necessidade de alguns

vasos serem pinçados e ligados. Esse procedimento, apesar de mostrar-se eficiente no controle da hemorragia e do fluxo biliar, culmina com aumento no tempo trans-operatório, fato não evidenciado quando se optou pelo emprego dos adesivos de cianoacrilato, conforme citam MIZRAHI *et al.* (1988), DEBONO (1997), QUINN *et al.* (1997a), QUINN *et al.* (1997b) e TORIUMI *et al.* (1998).

Apesar do adesivo não cirúrgico de cianoacrilato ser classificado como de cadeia curta (CALIO, 1999) e portanto mais tóxico (TORIUMI *et al.*, 1990; QUINN *et al.* 1997a; TORIUMI *et al.* 1998) não se observou toxicidade sistêmica do cianoacrilato. Esse fato pode ser constatado através das provas bioquímicas, onde os níveis de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase e bilirrubina (STROMBECK *et al.*, 1991; MEYER *et al.*, 1995; CENTER & STOMBECK 1996; CENTER, 1996) não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os pacientes do Grupo I e II, tratados e não tratados com adesivos, respectivamente. Apesar da diferença não ser estatisticamente significativa entre os grupos observou-se elevação nos valores médios dos níveis séricos de ALT no segundo dia pós-operatório. Estes aumentos foram classificados como leves, conforme citações de NELSON & COUTO (1998), podendo ser decorrentes de lesões hepáticas determinadas pela manipulação cirúrgica e pelos produtos de degradação do adesivo.

A diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,01$) entre o tempo observada nas médias dos níveis séricos das enzimas GGT e FA em ambos os grupos, pode ser atribuída ao traumatismo cirúrgico dos lobos hepáticos (FOSSUM *et al.*, 1997). A normalização nos níveis séricos da enzima GGT após o quinto dia pós-operatório ocorrem conforme as observações de MEYER *et al.* (1995), sendo que este fato provavelmente decorreu da grande capacidade de regeneração do tecido hepático, característica confirmada por vários pesquisadores, entre eles PEACOCK & WINKLE (1970).

As diferenças estatísticas observadas nos níveis séricos da FA, GGT, bilirrubina total, direta e indireta, proteínas plasmáticas totais, uréia e creatinina ocorreram devido a grande variação individual, pois se mantiveram dentro da faixa de normalidade para a espécie (WILLARD *et al.*, 1989; MORGAN, 1997) durante todo o experimento.

Como a mensuração dos níveis séricos da bilirrubina e das proteínas plasmáticas totais são úteis para a identificação de hepatopatias em cães e gatos (STROMBECK *et al.*, 1991; MEYER *et al.*, 1995; NELSON & COUTO, 1998; WEBSTER, 2000), a normalidade dos valores séricos observados nos cães do experimento pode ser decorrente da baixa reatividade dos adesivos de cianoacrilato, e também conforme CAMERON *et al.* (1964); TORIUMI *et al.* (1990) pode estar relacionada com a pequena quantidade de adesivo empregada.

A série vermelha do hemograma, representada pelos valores da contagem de eritrócitos, da contagem de hemoglobina e do hematócrito, não apresentou alterações sugestivas de lesões no sistema hepatobiliar, citada por vários autores como WEBSTER (2000), mantendo-se dentro da faixa de normalidade para a espécie (MORGAN, 1997). Observou-se contudo pequena diminuição desses valores no 2º dia pós-operatório em todos os cães do experimento, fato este que pode estar associado com a possível hemorragia no trans-operatório.

A série branca do hemograma, representada pela contagem de leucócitos, manteve-se dentro da faixa de normalidade para a espécie (MORGAN, 1997), confirmando a ausência de processo infeccioso e de peritonite biliar relatados por NELSON & COUTO (1998) e WEBSTER (2000).

Com os valores obtidos através da mensuração dos níveis séricos de uréia e de creatinina observou-se que os animais não apresentaram intolerância à amônia, fato este observado por PRASSE *et al.* (1983) quando 60% do fígado de cães foi removido.

A bilirrubinúria e a presença de cristais de urato de amônio (STROMBECK et al., 1991; MEYER, 1996; NELSON & COUTO, 1998; WEBSTER, 2000) não foram observados na urinálise dos cães durante todo o experimento, indicando ausência de doença hepatobiliar.

As aderências peritoniais observadas durante os exames necroscópicos nos cães submetidos à hepatectomia parcial (Grupo II), apesar de não desejáveis, foram consideradas dentro do esperado, pois podem ser atribuídas à hipóxia provocada pelas manobras de diérese e da hemostasia, e pela presença de material de sutura (PEACOCK & WINKLE, 1970; MARTIN, 1993). Além disso, a compressão no parênquima hepático efetuada com fins hemostáticos, conforme FOSSUM *et al.* (1997), pode provocar isquemia e necrose, e estas podem ser responsáveis pelos maiores graus de aderências.

Nos pacientes do Grupo I, as aderências observadas foram em maior intensidade quando comparadas com o Grupo II, podendo estar relacionadas com a toxicidade dos produtos de degradação do cianoacrilato como o gás cianeto, o formaldeído e o alquil cianoacetato, que são tóxicos aos tecidos conforme observaram VINTERS *et al.* (1983); GREER & PEARSON (1993) e TORIUMI *et al.* (1998).

A peritonite biliar é considerada como sendo uma das principais complicações pós-operatórias da hepatectomia parcial conforme MARTIN (1993) e FOSSUM *et al.* (1997). Como a presença de bile na cavidade abdominal pode provocar reação inflamatória intensa realizou-se, paralelamente ao experimento, a aplicação tópica do adesivo de cianoacrilato sobre a superfície hepática. Como houve ocorrência de reação inflamatória moderada no local da aplicação do adesivo nos 6 cães submetidos a esse procedimento, pode-se concluir que esta reação observada não foi provocada por extravasamento de bile e sim pelo adesivo de cianoacrilato.

O adesivo não cirúrgico de cianoacrilato pode ser classificado como de cadeia curta. VINTER *et al.* (1985) observou que estes compostos, entre eles o metil-2-cianoacrilato, tem propriedade necrotizante e também piogênica quando aplicados na superfície hepática. De maneira semelhante ao que TORIUMI *et al.* (1991) e TROTT (1997) observaram, no presente experimento constatou-se maior reação inflamatória, tanto na avaliação macro como na microscópica nos pacientes tratados com o adesivo. A maior reatividade do tecido hepático foi associada não somente com os produtos de degradação do cianoacrilato mas também, de acordo com TORIUMI *et al.* (1990) podendo estar relacionada com a liberação excessiva de calor produzido durante a polimerização do adesivo.

Observou-se rápida polimerização do adesivo após contato com a superfície hepática incisada, provavelmente decorrente da presença de sangue, conforme constataram COOVER & WICKER, (1966), VINTER *et al.* (1985) e TORIUMI *et al.* (1990).

Não se constatou infiltração de células polimorfonucleares após a aplicação tópica do adesivo, conforme constataram WOODWARD *et al.* (1965) e PANI *et al.* (1968), pois a avaliação histopatológica foi realizada sessenta dias após o tratamento, quando então se observou presença de células monomorfonucleares, características de processo inflamatório crônico.

Mesmo incitando moderada reação inflamatória, a opção pelo adesivo com finalidades hemostáticas e de controle de fluxo biliar, não interferiu com a reparação hepática. Estes resultados foram semelhantes aos constatados por OTA (1968) e GEORGAKAKIS (1973), quando utilizaram o isobutil-2-cianoacrilato em órgãos como o fígado, baço e rins. Esse adesivo, o isobutil-2-cianoacrilato é um éster de cadeia longa, portanto, com menor toxicidade quando comparado aos de cadeia curta (TORIUMI *et al.*, 1990; QUINN *et al.*, 1997b; TORIUMI *et al.*, 1998). A mínima reatividade observada nos cães tratados com o adesivo não

cirúrgico de cianoacrilato, mesmo sendo mais tóxico, certamente decorre da aplicação tópica de uma película do adesivo sobre pequena superfície hepática, conforme citaram CAMERON *et al.* (1964).

Em relação à técnica de aplicação do adesivo, esta mostrou-se simples e de rápida aplicação, de maneira similar ao observado por SAWYERS & VASKO (1963), MIZRAHI *et al.* (1988), DEBONO (1997), QUINN *et al.* (1997a), QUINN *et al.* (1997b) e TORIUMI *et al.* (1998).

Outra vantagem da utilização do éster de cianoacrilato constatada foi a redução do tempo cirúrgico em média de 30%, o que foi também comprovado por MATHES e TERRY (1963) quando utilizaram o adesivo em nefrotomias. A diminuição do tempo para a execução das hepatectomias ou ainda para controle de hemostasia, principalmente em situações de emergência nas feridas hepáticas traumáticas é de vital importância, pois diminui o tempo cirúrgico e mais rapidamente o paciente recupera-se da anestesia.

6. CONCLUSÕES

Dentro do que foi proposto nos objetivos do trabalho e com base nos resultados obtidos no presente experimento, pode-se concluir que:

1. A hemostasia com o adesivo não cirúrgico de cianoacrilato na hepatectomia parcial em cães é um método rápido, seguro e eficaz, podendo ser empregado para o controle de hemorragia do parênquima hepático.

2. A ausência de toxicidade sistêmica em cães tratados com o adesivo não cirúrgico de cianoacrilato comprovada estatisticamente através de avaliações laboratoriais, permite indicar o uso de pequenas quantidades do adesivo para hemostasia hepática, principalmente em condições de emergência.
3. Apesar do adesivo ter incitado moderada reação inflamatória, não interferiu com a reparação hepática e não se traduziu em doença hepatobiliar.
4. Considerando-se que não foi constatada sinais clínicos de hepatopatias nos cães decorrente do uso do adesivo não cirúrgico à base de cianoacrilato e que observou-se redução do tempo para a realização das hepatectomias parciais, pode-se concluir que o éster de cianoacrilato pode ser empregado em situações de emergência, principalmente em feridas hepáticas traumáticas, quando a vida do paciente se encontra em risco devido à hemorragia difusa e/ou a tempo anestésico prolongado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARDIS, A. E.; GOODRICH COMPANY, B. F. **Cyanoacrylate adhesives**. U. S. patent, n. 2, 467, 926. 1949.
2. ARON, D. N.; GORSE, M. J. Clinical use of n-butyl-2-cyanoacrylate for stabilization of osteochondral fragments: preliminary report. **Journal of American Medical Association**, Chicago-IL, v. 27, p. 203-210, 1991.
3. AWE, W. C.; ROBERTS, W.; BRAUNWALD, N. S. Rapidly polymerizing adhesive as a hemostatic agent: study of tissue response and bacteriologic properties. **Surgery**, St. Louis-MO, v. 54, p. 322-328, 1963.
4. BALDWIN, C. J.; COWEL, R. L.; KOSTOLICH, M.; TYLER, R. D.; SEMPER, D. C. Hemostasis: physiology, diagnosis, and treatment of bleeding disorders in surgical patients. In: SLATTER, D. **Textbook of Small Animal Surgery**. Philadelphia-PA: W. B. Saunders Company, v. 1, 1993, p. 29-62.
5. BELLENGER, C. R. Suture part II. The use of sutures and available methods of closure. **Compendium of Continuum Education for the Practicing Veterinarian**, Trenton-NJ, n. 4, p. 587, 1982.
6. BINMOELLER, K. F.; SOEHENDRA, N. Nonsurgical treatment of variceal bleeding: new modalities. **The American Journal of Gastroenterology**, Schaumburg-IL, v. 25, p. 1923-1931, 1995.
7. BLUM, G. N. *In Vitro* determination of the antimicrobial properties of two cyanoacrylates preparations. **Journal of Dentistry Resident**, v. 54, p. 500-503, 1975.
8. BOGOSSIAN, L. Diagnóstico - a moderna semiologia do choque. **Choque**, Livraria Atheneu Editora, Rio de Janeiro-RJ, 1991, p. 95-138.
9. BOOTHE, H. R. Sutures material, tissue adhesives, staples, and ligating clips. In: SLATTER, D. **Textbook of Small Animal Surgery**. Philadelphia-PA: W. B. Saunders Company, v. 1, 1993, p. 204-212.
10. CALIO, S. W. **Informações sobre o cianoacrilato - Ficha de Segurança**. São Paulo, 22 dez. 1999. Three Bond do Brasil Indústria e Comércio Ltda.
11. CAMERON, C. J. L.; WOODWARD, C. S.; HERRMANN, C. J. Pancreatic wounds sealed with plastic adhesive. **Archives of Surgery**, Washington-DC, v. 89, p. 546-553, 1964.
12. CARLISLE, C. H. Anatomy of the portal and hepatic veins of the dog: a basis for systematic evaluation of the liver by ultrasonography. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Schaumburg – IL, v. 36, n. 3, p. 227-233, 1995.

13. CENTER, S. A; STROMBECK, D. Liver: normal structure and function. In: GUILFORD, W. G. et al. **Strombeck's Small Animal Gastroenterology**, Philadelphia-PA: W. B. Saunders Company, 1996, p. 540-552.
14. CENTER, S. A. Chronic disease in the dog: important concepts and management considerations. In: Waltham Symposium on Liver Disease (Birmingham, UK). **Proceedings...** Leicestershire, UK: WALTHAM, Center for Pet Nutrition, Melton Mowbray, 1996. p. 20-41.
15. CONELIUS, C. E.: Hepatic disease in animals. In: **Progress in Liver Diseases**, New York-NY: H. Popper and F. Schaffener, 1970, v.3, p. 419-413.
16. COOVER, H. N.; DREIFUS, D. W.; O'CONNOR, J. T. Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesive. **Journal of Society of Plastic Surgery of England**, London-UK, v. 15, p. 5-6, 1959.
17. COOVER, H. N.; WICKER, T.H. Chemistry of methhyl-2-cyanoacrylate. In: HEALEY, J. E. **A Symposium on physiological adhesives**, Houston-Texas, p. 3-10, 1966.
18. DEBONO, R. A simple, inexpensive method for precise application of cyanoacrilate tissue adhesive. **Plastic and reconstrutive Surgery**, Preston-England, v. 100, n. 2, p. 447-450, 1997.
19. EIFERMAN, R. A.; SNYDER, J. W. Antibacterial effects of cyanoacrilate glue. **Archives of Ophthalmology**, Louisville-KY, v. 101, p. 958-960, 1983.
20. ELMASALME, F. N.; MATBOULI, S. A.; ZUBERI, M. S. Use of tissue adhesive in the closure of small incisions and lacerations. **Journal of Pediatric Surgery**, Jeddah-Saudi Arabia, v. 30, n. 6, p. 837-838, 1995.
21. EVANS, H. The digestive apparatus and abdomen. In: **Miller's Anatomy of The Dog**. 3. Ed. Philadelphia-PA: W. B. Saunders Company, 1993, p. 385-462.
22. FOWLER, M. E. Liver disease of wild animals. In: Temas de Clínica Veterinária Aplicadas a Animais Selvagens. **Anais**. São Paulo: Fundação Parque Zoológico de São Paulo, Divisão de Veterinária, 1997, p. 2-220.
23. FOSSUM, T. W.; HEDLUND, C. S.; JOHNSON, A. L.; SEIM, H. B.; WILLARD, M. D.; CARROL, G. L. Biomaterials, suturing, and hemostats. In: **Small Animal Surgery**. St Louis – Missouri: Mosby-Year Book, 1997, p. 42-56.
24. GEORGAKAKIS, A. Experimental investigation of the use of cyanoacrylate adhesive to prevent biliary leakage in percutaneous transhepatic cholangiography. **British Journal of Surgery**, London-UK, v. 60, n. 2, p. 115-116, 1973.
25. GREER, R. T.; PEARSON, P. T. Biomaterials. In: SLATTER, D. **Textbook of Small Animal Surgery**. Philadelphia-PA: W. B. Saunders Company, v. 1, 1993, p. 105-113.

28. HAMPEL, N. L.; JOHNSON, R. G.; PIJANOWSKI, G. J. Effects of isobutyl-2-cyanoacrilate on skin healing. **The Compendium-Small Animal**, Illinois-US, v. 13, n. 1, p. 80-83, 1991.
29. HAMPEL, N. L. PIJANOWSKI, G. J.; JOHNSON, R. G. Effects of isobutyl-2-cyanoacrilate on bone healing. **American Journal of Veterinary**, Urbana-IL, v.47, n. 7, p. 1605-1610, 1986.
30. HENDERSON, R. A. Formação de aderências. In: BOJHAB, J. M. **Mecanismos da Moléstia na Cirurgia de Pequenos Animais**, São Paulo-SP: Ed. Manole Ltda, 1996, p. 133-138.
31. JADISNKI, J.; SONIS, S. In vitro effects of isobutyl-cyanoacrylate on four types of bacteria. **Journal of Dentistry Residence**, v. 50, p. 1557-1558, 1971.
32. JACKSON, M. W. Classification and pathophysiology of liver disease. In: Waltham Symposium on Liver Disease (Birmingham, UK). **Proceedings...** Leicestershire, UK: WALTHAM, Center for Pet Nutrition, Melton Mowbray, 1996. p. 5-11.
33. JOHNSTON, D. E. Wound healing in skin. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia-PA, v. 20, p. 1, 1990.
34. KELLY, R. W. The liver and biliary system. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C. & PALMER, N. **Pathology of Domestic Animals**. San Diego-CA: Academic Press Inc., 1993. p. 319-406.
35. KNIGHTLY J. J.; AGOSTINO D.; GLIFFTON E. E. The effect of fibrinolysin and heparin on the effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. **Surgery**, v. 52, n ° 1, p. 250-258, 1962.
36. LIPOWITZ A. J.; CAYWOOD, D. D.; NEWTON, C. D.; SCHWARTZ, A. Adhesions. In: **Complications in Small Animal Surgery**, Baltimore-Maryland: Williams & Wilkins, 1996. p. 343-346.
37. MARTIN, R. A. Liver and Biliary System. In: SLATTER, D. **Textbook of Small Animal Surgery**. Philadelphia-PA: W. B. Saunders Company, 1993, v. 1, p. 645 – 676.
38. MARTINEZ, S. A.; HAUPTMAN, J.; WALSHAW, R. Comparing two techniques for onychectomy in cats and two adhesives for wound closure. **Veterinary Medicine**, Michigan-US, v. 6, p. 516-525, 1993.
39. MATHES, G. L.; TERRY, J. W. Non-suture closure of nephrotomy. **The Journal of Urology**, Memphis-Tennessee, v. 89, n. 2, p. 122-125, 1963.
40. MATSUMOTO, T.; PANI, K. C.; HARDAWAY, R. M. III; LEONARD, F.; HEISTER-KAMP, C. A. Cyanoacrylate adhesive in hemoptasis. **Archives of Surgery**, Chicago-IL, v. 94, p. 858-860, 1967.

41. MEYER, D. J. Hepatic pathology. In: GUILFORD, W. G. et al. **Strombeck's Small Animal Gastroenterology**, Philadelphia-PA: W. B. Saunders Company, 1996, p. 633 – 653.
42. MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. Medicina de Laboratório Veterinária Interpretação e diagnóstico, São-Paulo-SP: Roca, 1995, p. 47 - 61.
43. MIZRAHI, S.; BICKEL, A.; BEM-LAYISH, E. Use of tissue adhesives in the repair of Lacerations in children. **Journal of Pediatric Surgery**, Nahariya-Israel, v. 23, n. 4, p. 312-313, 1988.
44. MORGAN, R. V. Normal Physiologic Values. **Handbook of Small Animal Practice**. W. B. Sauders, Philadelphia-PA, p. 1321-1327, 1997.
45. NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Clinical Manifestation of Hepatobiliary Disease. **Small Animal Internal Medicine**. Mosby, St. Louis, Missouri, p. 477-509, 1998.
46. OLSON, M. E. Cyanoacrylate tissue adhesives. **Laboratory Animals**, Philadelphia-PA, v. 16, p. 27, 1987.
47. OSBORNE, C. A.; STEVENS, J. B.; LEES, G. E. Liver biopsy. **Veterinary Clinics of North America**, Philadelphia-PA, v. 4, n. 2, p. 333-350, May 1974.
48. OTA, K.; MORI, S.; MIZUNO, K.; INOU, T. Experimental and clinical use of adhesive on parenchymatous organs. **Archives of Surgery**, Tokyo, v.96, n. 24, p. 231-236, 1968.
49. PRAHLOW, J. A.; LANTZ, P. E. Cyanoacrylate adhesive technique in wound edge approximation. **Journal of Forensic Science**, Wiston-Salen- NC, v.38, n. 6, p. 1507-1512, 1993.
50. PALLAORO, G. A. Putting tissue adhesives to work in equine practice. **Veterinary Medicine**, Schaumburg-IL, v. 81, p. 823826, 1986.
51. PANI, K. C.; GLADIEUX, G.; BRANDES, G. I. The degradation of n-butyl- α -cyanoacrylate tissue adhesive II. **Surgery**, St. Louis-MO, v. 63, p. 481-489, 1968.
52. PEACOCK, E. E.; WINKLE, V. W. Healing and Repair of Viscera. In: **Surgery and Biology of Wound Repair**. Philadelphia-PA: W. B. Saunders Company, 1970, p. 587-595.
53. PRASSE K. W. BJORLING, D. E.; HOLMES, R. A. Indocyanine green clearance and ammonia tolerance in partially hepatectomized and hepatic devascularized anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg-IL, v. 44, p. 2320-2323, 1983.
54. QUATELA, V. C.; FUTRAN, N. D.; FRISINA, R. D. Effects of cyanoacrilate tissue adhesives on cartilage graft viability. **Laryngoscope**, New York-NY, v. 103, p. 798-803, 1993.

55. QUINN, J.; WELLS, G.; SUTCLIFFE, T.; JARMUSKE, M.; MAN, J.; STIELL, J.; JOHNS, P. A randomized trial comparing octylcyanoacrylate tissue adhesive and sutures in the management of lacerations. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago-IL, v. 277, n. 17, p. 1527-1530, 1997 **a**.
56. QUINN, J.; MAW, J.; RAMOTAR, K.; WENCKEBACH, G.; WELLS, G. Octylcyanoacrylate tissue adhesive versus suture wound repair in a contaminated wound mode. **Surgery**, St. Louis-MO, v. 122, n. 1, p. 69-72, 1997 **b**.
57. SAWYERS, J. L.; VASKO, J. Sealing cut lung surfaces with plastic adhesive. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, Nashville-Tennessee, v. 46, n. 4, p. 526-531, 1963.
58. SHERLOCK, S. Anatomia e função do fígado. In:___**Doenças do fígado e do sistema biliar**. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan, 1991. P. 26-34.
59. SILVER, I. A. Tissue adhesives. **Veterinary records**, v. 98, p. 405-406, 1976.
60. STROMBECK, D. R.; GUILFORD, W. G.; CENTER, S. A.; WILLIAMS, D. A.; MEYER, D. J. Liver: normal structure. In:___**Small Animal Gastroenterology**, London-UK: Wolfe Publishing Limited, 1991. p. 1-600.
61. TORIUMI, D. M.; RASLAN, W. F.; FRIEDMAN, M.; TARDY, E. Histotoxicity of cyanoacrylate - tissue adhesives. **Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery**, v. 116, p. 546-550, 1990.
62. TORIUMI, D. M.; RASLAN, W. F.; FRIEDMAN, M.; TARDY, E. Variable histotoxicity of histoacryl when used in a subcutaneous site. **Laryngoscope**, Illinois-US, v. 101, p. 339-343, 1991.
63. TORIUMI, D. M.; O'GRADY, K.; DESAI, D.; BAGAL, A.. Use of octyl-2-cyanoacrylate for skin closure in facial plastic surgery. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Chicago-IL, v. 102, n. 6, p. 2209-2219, 1998.
64. TROTT, A.T. Cyanoacrylate tissue adhesives in advance in wound care. **The journal of the American Medical Association**, Chicago-IL, v. 277, n. 19, p. 1559-1560, 1997.
65. VINTER, H. V.; GALIL, K. A.; LUNDIE, M. J.; KAUFMANN, J. C. E. The histotoxicity of cyanoacrylates. **Neuroradiology**, London-UK, v.27, p. 279-291, 1985.
66. WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G. H. Referral Laboratories. **Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods**, W. B. Saunders, Philadelphia-PA, p.362-363, 1989.
67. WEBSTER, C. R. L. Laboratory Diagnosis of Hepatobiliary Disease. In: ETTINGER, S. J.; FEDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia-PA: W. B. Saunders, 2000, v. 2, p. 1277-1293.

68. WOODWARD, S. C.; HERRMANN, J. B.; CAMERON, J. L.; BRADES, G.; PULASKI, E. J.; LEONARD, F. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in rat. **Surgery**, St. Louis-MO, v. 162, p. 113-122, 1965.